

第5章

抗リウマチ薬

京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学分野 三森経世

1 関節リウマチ(RA)治療における抗リウマチ薬の位置づけ

抗リウマチ薬は疾患修飾性抗リウマチ薬(disease modifying anti rheumatic drugs : DMARDs)ともよばれ、炎症自体を抑える作用はもたないがRAの免疫異常を修飾することによって、RAの活動性をコントロールする薬剤である。抗リウマチ薬は、その作用機序から免疫調節薬と免疫抑制薬に分類される。免疫調節薬(immunomodulators)とは正常の免疫能には影響せず異常な免疫機能を正常化する薬剤、免疫抑制薬(immunosuppressants)とはすべての免疫機能を非特異的に抑制する薬剤とされるが、それらの作用機序にはなお不明な点が多い。

従来は非ステロイド抗炎症薬の効果が十分でない場合にのみ抗リウマチ薬を段階的に積み重ねていくというピラミッド療法が主流であった。しかし近年、抗リウマチ薬にはRAを寛解に導く効果があり、また関節破壊の進行を防止する(あるいは少なくとも抑制する)作用が明らかにされた。特に骨びらんが出現する以前、またRA罹病期間が短いほど抗リウマチ薬の効果が高いことが示されており、早期からの導入(RAの診断より3カ月以内)が勧められる【推奨A】(D001, D002)。現在では事実上すべてのRA患者が抗リウマチ薬療法の適応とみなされる。

抗リウマチ薬自身には抗炎症作用はないかあっても乏しいため、非ステロイド抗炎症薬と併用して用いるのが原則である。すなわち速効性があり疼痛をコントロールする非ステロイド抗炎症薬と、遅効性だが炎症と免疫異常をコントロールする抗リウマチ薬との組み合わせにより治療効果を上げることができる。しかし、抗リウマチ薬によっては非ステロイド抗炎症薬との併用で副作用が増強される可能性があるため、慎重投与が必要である。

2 抗リウマチ薬の種類(表1)

現在、わが国で抗リウマチ薬として使用されている薬剤とその特徴を表1に示した。これらの薬剤のうち、アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、タクロリムスはRAに対しては承認されておらず、健康保険適用が認められていない(詳細は「免疫抑制薬」の章参照)。欧米では抗マラリア薬(ヒドロキシクロロキン)も用いられるが、わが国では使用不可能である。最近の動向としては、欧米で既に広く使用されているレフルノミドが

2003年4月16日付で新たに承認され、わが国で使用できるようになった。

3 抗リウマチ薬の特徴

抗リウマチ薬には使用するうえで注意すべき共通した特徴がみられる。

1) レスポンダーとノンレスポナー

抗リウマチ薬の効果は個体差が大きく、ある薬剤がある症例に有効でも(レスポナー)、他の症例には無効(ノンレスポナー)であることが経験される。抗リウマチ薬の有効率は30~70%とされ、レスポナーとノンレスポナーを投与前に区別することは現在のところ不可能である。

2) 効果発現の遅効性

抗リウマチ薬は遅効性であり、多くは効果発現まで2~3カ月を要する。したがって、ある抗リウマチ薬を開始したら最低3カ月は投与を続け、3カ月続けても効果がみられないときは他の薬剤に変更すべきである。

3) エスケープ現象

抗リウマチ薬の投与を続けRAがよくコントロールされていても、治療法

表1 日本で使用可能な抗リウマチ薬

薬 剤	市 販 名	抗リウマチ作用	注意すべき副作用
免疫調節薬			
金製剤			
金チオリンゴ酸ナトリウム	シオゾール	中	皮疹,蛋白尿
オーラノフィン	リドーラ	弱	下痢・軟便
D-ペニシラミン	メタルカプターゼ	中	皮疹,蛋白尿,肝障害,血小板減少, 自己免疫疾患の誘発
サラゾスルファピリジン	アザルフィジンEN,サラゾピリン	中	皮疹
ブシラミン	リマチル	中	皮疹,蛋白尿
ロベンザリット	カルフェニール	弱	腎機能障害
アクタリット	オークル,モーバー	弱	皮疹
免疫抑制薬			
メトトレキサート(MTX)	リウマトレックス,メソトレキセート	強	間質性肺炎,骨髄障害,肝障害
ミゾリピン	ブレディニン	弱	高尿酸血症
レフルノミド	アラバ	強	肝障害,骨髄障害,下痢,感染症,間質性肺炎
アザチオプリン	イムラン,アザニン	弱	肝障害,白血球減少
シクロホスファミド	エンドキサン	弱	骨髄障害,出血性膀胱炎
シクロスポリン	サンディミュン,ネオオラル*	中	腎障害,高血圧,耐糖能異常
タクロリムス(FK506)	プログラフ*	中	腎障害,高血圧,耐糖能異常

注) 下線はRAの健康保険適応薬

*は臨床試験が進行中または承認申請中

を変えないのに再び活動性が亢進してくることがあり，エスケープ現象とよばれる。この場合，一般には他剤に変更するが，しばらく併用するとよいとの説もある。

4) 副作用

抗リウマチ薬は副作用発現率が高く，どの抗リウマチ薬でも有害事象は20～50%とされる。最も多い副作用は消化器症状と皮疹であり，軽度ならば対症療法により治療を継続できる場合も多い。しかしなかには血液障害，腎障害，間質性肺炎などの生命にかかわる重篤な副作用も少なくない(表1)。一般に副作用発現率は用量に依存し，腎機能障害や肝機能障害のみられる患者，および高齢者では薬剤の蓄積が起こりやすいため，慎重に投与する。副作用軽減のためには少量から投与を開始し，効果と副作用をチェックしながら2～4週毎に投与量を漸増する方法が推奨される。投与中は血液・尿検査を毎月モニターし，自覚症状や他覚所見に十分な注意を払う必要がある。

4 抗リウマチ薬の選び方

抗リウマチ薬の選択には，薬剤の効果の強さ，投与方法，効果発現までの期間，副作用の危険性などの薬剤自身の特性とともに，RAの重症度と予後，疾患活動性，発症からの期間，合併症，コンプライアンス，治療歴などの患者の特性を考慮に入れる必要がある。また，薬剤を投与しモニターする医師自身の薬剤に対する知識と経験，自信も無視できない要素となる。これら多くの要素を勘案して，その患者に最も有用性の高いと考えられる抗リウマチ薬から選択して投与する。選択に迷う場合には専門医へのコンサルトが強く勧められる。

比較的早期のRAで骨破壊が著明でなく炎症反応も高度でない場合には，オーラノフィン，アクタリットなど，効果はさほど高くないが，重篤な副作用の少ない薬剤が使用される。症状と炎症反応が中等度以上で骨破壊像を認める場合には，スルファサラジン，ブシラミン，金リンゴ酸ナトリウム，D-ペニシラミンなどの抗リウマチ作用の比較的強い薬剤が選択される。さらに他剤無効の難治性RAには，メトトレキサート(MTX)，レフルノミドが用いられる。

しかし，この部分はエビデンスが明確でなく，早期より強力な抗リウマチ薬を用いるべきとする意見もある。MTXは抗リウマチ薬の中でも速効性があり有効率，耐用率も高いため，米国では抗リウマチ薬の第一選択薬となっている。

5 抗リウマチ薬の種類と使い方

1) メトトレキサート(methotrexate : MTX)

免疫抑制薬(葉酸代謝阻害薬)であるMTXのRAに対する有効性は，短期

的にも長期的にも多くの無作為対照試験およびメタ分析で確認されており，最もエビデンスの明確な薬剤といえる【推奨A】〔D001 ,D002 ,D010 ,D023 ,D131 ,D136 ,D143 ,5-1 ,5-2 ,5-4 ~5-11 ,5-13〕。MTXはX線所見の進行を抑制するという報告がなされているが〔D010 ,5-11 ,5-12〕，一方で骨破壊の抑制は他の抗リウマチ薬と差がないとする報告も認められる〔D001 ,D094 ,D128〕。少なくともアザチオプリンとの比較では抑制効果が認められている〔D001 ,D010 ,D128 ,5-11〕。MTXはまた，種々の抗リウマチ薬のなかでは最も耐用性がよく，3年以上以降も50%以上の患者が服用を続けている〔D010 ,5-13〕。これは，MTXの効果の高さと副作用の頻度の低さを反映するものである。

MTXは週1回の間欠投与(12時間おき分2または分3投与)による。わが国で認められたMTXの用量は週1回6~8mgである。しかし，10mg/週以上で効果を認める例が少なくない。効果発現までの期間は比較的短く，2~4週で効果が現れる。

副作用として，胃腸障害，口内炎，脱毛，肝機能障害があり，より重篤で致命的なものとして低頻度ながら間質性肺炎(MTX肺炎)(0.5~5%)，骨髄障害(1~2%)，リンパ腫の発生がある。骨髄抑制，慢性肝疾患，腎障害，胸腹水のある症例，妊婦，授乳婦への投与は禁忌であり，高齢者，間質性肺炎合併例，低栄養者，アルコール常飲者，非ステロイド抗炎症薬併用例への投与は慎重にすべきである。副作用への早期対策として，月1回の定期的な臨床検査を行い，副作用の前駆症状(口内炎，咽頭炎，乾性咳嗽・息切れなど)に留意し，異常がみられた場合には，速やかな投与中止および適切な加療を行う必要がある。MTX肺炎はステロイド大量療法が奏効する。

葉酸またはフォリン酸によってMTXの効果を減じることなくMTXの一部の副作用(消化器症状，口内炎，肝機能障害などのtoxic side effect)を軽減できるという報告がある〔D092 ,5-15~5-17〕。これらの副作用が懸念される場合には葉酸5mgの週1回投与(MTX投与の48時間後)が勧められる【推奨A】。

MTXはわが国では他剤無効の難治性または重症のRAが適応と考えられている。

しかし一方で，欧米のように，関節破壊を抑制するためにMTXをRAの発症早期から積極的に用いるべきとする意見もある。わが国ではMTXのRAの適応には「少なくとも1種類以上の他のDMARDsが無効な例」という制約があり，これを厳密に当てはめると早期RAへの使用は大きく制限される。わが国でも許容量(最高8mg/週)の再評価とともに，早期例への適用についても検討されるべきと思われる。

2) サラゾスルファピリジン(salazosulfapyridine : SASP)

SASPのRAにおける有用性は多くの無作為対照試験およびメタ分析で確認されている〔D126 ,D143 ,5-26~5-31〕。特に早期で比較的軽症のRAでの有用性が強調されている。効果の強さはヒドロキシクロロキンに優り〔5-34〕，注射金剤およびD ペニシラミンとほぼ同等とされるが〔D143 ,5-27 ,5-28 ,5-30 ,5-31〕，D ペニシラミンにみられるような重篤な副作用は少ない。効果発現は1~

2カ月とより速やかである。また、SASPの骨破壊抑制効果が報告されているが〔D067, 5-34〕, 明らかでないとする報告もある〔5-26〕。

わが国での投与量は1日1.0g(分2)と定められている。しかし、少量投与(0.5g/日)から開始して漸増すると副作用発現を減少できるとされる。

副作用には胃腸障害が多いが、皮疹、肝機能障害、白血球減少が起こることがある。

SASPの抗リウマチ薬としての特徴は速効性にあると考えられ、比較的早期で軽症～中等症のRAがよい適応と考えられる【推奨A】。

3) 金製剤(注射金剤と経口金剤)

a. 注射金剤(金チオリンゴ酸ナトリウムgold sodium thiomalate : GST)

注射金剤GSTは最も古くから使用されている抗リウマチ薬であり、その有用性は種々の抗リウマチ薬が開発された現在でも高く評価されている〔D023, D143〕。GSTによる骨破壊の抑制効果はMTXと同等と考えられる〔D001, D094〕。筋注投与という煩雑さのために使用頻度はかつてに比べて減少しつつあるものの、なお抗リウマチ薬としての価値は失われておらず、中等症以上のRA症例が本剤の適応と考えられる【推奨B】。

投与法は、初回に10mg、2回目は1～2週後に25mg、3回目以降は2～4週毎に25～50mg筋注とし、総量200～300mg以上で効果が現れ始める。効果発現以降は10mgまたは25mg筋注を2～4週毎に維持し、効果が続く限り継続する。近年は10mgの低用量を1～4週毎に筋注する低用量維持療法も推奨されている。本剤は寛解後に投与を中止すると再燃することが多く、いったん再燃すると投与を再開しても再度の効果は得られにくい。

副作用の発現率は他の抗リウマチ薬に比して高い〔D143〕。副作用として皮疹、口内炎、腎障害(蛋白尿)が多く、低頻度ながらより重篤な副作用として、血管運動性反応(顔面紅潮、めまいなど)、剥脱性皮膚炎、間質性肺炎(gold lung)、ネフローゼ症候群、骨髄障害、がある。

b. 経口金剤(オーラノフィンauranofin : AF)

経口金剤であるAFはプラセボ対照試験ではRAにおける効果が確認されているものの〔5-18〕, GSTとの比較ではGSTに劣ると考えられる〔D143, 5-19〕。GSTからAFへの切り替え試験においても、AFはGSTの代替にはならないことが示されている〔5-20〕。しかし、発症2年以内の早期RA例では、診断1年以内にAFを開始した症例は、8カ月間プラセボ投与後に抗リウマチ薬に切り替えた症例に比して、5年後に改善が持続する例が有意に多く、早期におけるAF使用の有用性が示されている〔5-21〕。以上の成績より本剤は症状が軽度で早期のRAが適応と考えられる【推奨B】。

投与法は1日6mgを分2経口投与とする。

重篤な副作用は他の抗リウマチ薬に比して低い〔D143〕。副作用として下痢・軟便が多く、皮疹や口内炎も認められる。骨髄障害、腎障害、肝障害、間質性肺炎の報告もあるが頻度は低い。

4) D-ペニシラミン (D-penicillamine : D-PC)

SH製剤であるD-PCはGSTに次いで歴史の古い抗リウマチ薬で、その有効性については多くの無作為対照試験が行われており、GSTと同等のRAに対する有効性が確認されている〔D143, 5-22~5-25〕。しかし、骨破壊の抑制効果は期待できないようである〔5-24, 5-25〕。

用法・用量は1日に100~300mgを食間に服用させる。副作用防止のため、少量(50~100mg)より開始し、漸増することが勧められる。効果発現は投与後2~3カ月と比較的遅い。

本剤の副作用発現率は抗リウマチ薬のなかでも高く、消化器症状(食欲不振, 悪心, 嘔吐, 下痢), 皮膚粘膜症状(皮疹, 口内炎, 味覚障害), 腎障害(蛋白尿, 時にネフローゼ症候群), 肝機能障害は頻度が高い。より重篤な副作用として骨髄障害(白血球減少症, 血小板減少症), 間質性肺炎, 自己免疫疾患の誘発(SLE, 皮膚筋炎, 重症筋無力症など)がみられることがある。副作用防止の目的でビタミンB6投与が行われることがあるが、エビデンスは乏しい。

かかる副作用のために、本剤はRAに対する抗リウマチ薬のなかでは使用が比較的制限される。抗リウマチ薬の第一選択薬というよりは他の抗リウマチ薬が無効か使えない中等症以上の症例に用いられることが多い【推奨B】。

5) レフルノミド (leflunomide : LFM)

LFMは新たに開発された免疫抑制薬(ピリミジン代謝阻害薬)で、米国では1999年にRAで認可され、わが国では2003年4月16日付で承認された。海外で既に数多くの臨床試験が実施され(メタ分析を含む)、抗リウマチ薬としての明確なエビデンスがある。LFMの有効性はMTXとほぼ同等と考えられる〔D006, D013, D021, D038, D062, D064, D066, D067, D069, D070, 5-38~5-40〕。本剤はMTXの効果不十分か副作用で使用できない比較的重度の症例が適応と考えられる【推奨A】。本剤の用法は、100mg(1日1回)を3日間経口投与で開始し、その後は1日1回20mg経口投与を維持量とする(適宜10mgに減量)。

本剤の副作用として、肝機能障害が5%に認められ、肝不全や肝壊死などの重篤な副作用も報告されており、また汎血球減少症が国内の治験中に報告されていることから、肝機能検査、血液検査などを実施しながら慎重に投与する必要がある。また、MTX効果不十分例にLFMを追加併用して有効性を認めたとの報告〔5-47, 5-53〕があるが、副作用の増加と重症化が懸念されるため、安易に併用すべきではない。MTX併用時に肝障害の頻度が増加することが報告されており、LFMとMTXとを併用投与した時の有効性および安全性は確立されていない。他の副作用として下痢(10%以上の頻度)、脱毛、血圧上昇、体重減少など(1~10%)、便秘、多汗、蕁麻疹など(1%未満)が認められる。また、LFMは動物で催奇形性を有することが確認されており、妊娠する可能性のある婦人への投与については注意を要する。本剤への過敏症の既往歴がある患者、妊婦、妊娠している可能性のある婦人または授乳中

の婦人，慢性肝疾患の患者への投与は禁忌であり，骨髓機能低下，肝疾患の既往，腎障害，重症感染症，免疫不全のある患者への投与は慎重にすべきである。

欧米の副作用報告では本剤の間質性肺炎はまれ(0.02%)とされていたが，わが国においては発売後5カ月間で3470例の患者にLFMが投与されたところ，18例に間質性肺炎の発症または増悪が報告され(0.52%)，うち6例が死亡している(2004年1月30日現在)。そのうち12例に間質性肺炎・肺線維症や日和見感染による肺炎が合併症または既往歴として認められた。このことから，LFMの治療を開始するにあたっては，間質性肺炎・肺線維症，日和見感染による肺炎の合併または既往の有無を胸部X線などで確認し，投与の可否を慎重に判断することが警告として追加された。投与中は呼吸器症状の有無に十分注意し，異常が認められた場合には胸部X線やCTを施行し，本剤の投与を中止するとともにステロイド大量投与などの適切な処置と薬物除去療法を行う必要がある。

LFMは腸肝循環によって胆汁から排泄された活性型代謝物が活性型のまま再吸収されるために，半減期が15～18日と長いことが特徴である。そのため，重篤な副作用が出現した場合はコレステラミン(吸着剤)投与によって半減期を短縮する処置が必要となる(コレステラミンの効能・効果に，「レフルノミドの活性代謝物の体内からの除去」が追加で承認された)。したがって，LFMの投与にあたっては，コレステラミンによる除去法についても熟知する必要がある。

承認審査時における当局の考え方を記載した審査報告書がWEBサイト(<http://www.pharmasys.gr.jp/index.html>)で公開されており，臨床試験でのデータ，有効性および安全性に関する問題点，市販後の課題などが記載されている。LFMの使用を開始する際には一読して，LFMのリスク・ベネフィットを理解すべきである。

6) わが国で開発された抗リウマチ薬

(ブシラミン，アクタリット，ミゾリピン，ロベンザリット)

ブシラミン，アクタリット，ミゾリピン，ロベンザリットはわが国で開発された抗リウマチ薬であり，わが国では広く使用されているにもかかわらず，開発時の第2相および第3相試験を除くと対照試験がほとんど行われていない。これまでの報告の多くはわが国におけるケースシリーズか履歴調査，総説によるもので，エビデンスとしては低いといわざるを得ない。開発治験成績とこれまでのわが国での使用実績を鑑みて一応の推奨度を設定したが(ロベンザリットを除く)，今後のエビデンスの蓄積と，RA治療薬としての位置付けの評価が望まれる。

a. ブシラミン(bucillamine)

本剤はGSTやD-PCと同等の効果が期待でき，わが国で最も使用頻度の高い抗リウマチ薬の一つである。GST無効例にブシラミンを投与して改善を認めた報告がある〔5-52〕。効果発現は1～3カ月。用量は当初は300mg/日と

されたが、副作用の頻度が高くなるため、100～200mg/日で使用されることが多い。

副作用として、消化器症状(食欲不振,悪心,嘔吐,下痢),皮膚粘膜症状(皮疹,口内炎,味覚障害),腎障害(蛋白尿,ネフローゼ症候群)は頻度が高く,留意すべきである。頻度は少ないが間質性肺炎,骨髄障害(白血球減少症,血小板減少症),肝機能障害,爪の黄染・肥厚が認められる。

比較的早期で症状と炎症反応が中等度以上の症例が適応と考えられる【推奨A】。

b.アクタリット(actarit)

効果は他の抗リウマチ薬に比して弱く,遅効性である。早期の炎症症状軽度の軽症RAが適応と考えられる【推奨B】。用量は300mgを分3で投与する。

副作用の頻度は他の抗リウマチ薬に比べると低く,胃腸障害,皮疹が主たるもので,まれに肝障害,腎障害,白血球減少症がみられる。

c.ミゾリピン(mizolibine)

腎移植の拒絶反応を抑制する免疫抑制薬として開発されたが,RAへの効果が認められて抗リウマチ薬として用いられる。効果は他の抗リウマチ薬に比して弱く,遅効性である。RAでの用法・用量は1日150mg分3(適宜増減),少なくとも1種類以上の他の抗リウマチ薬が無効な例が適応である【推奨B】。

副作用として消化器症状(悪心,嘔吐,下痢など),皮膚粘膜症状(皮疹,口内炎),全身症状(発熱,倦怠感),しびれ,口渇がみられ,また本剤に特有の副作用として,高尿酸血症が認められることがある。

d.ロベンザリット(lobenzarit)

効果は他の抗リウマチ薬に比して弱く,遅効性である。1日160～240mgを分2または分3で投与する。

副作用として特に腎障害が問題となる。間質性腎障害が特徴で蛋白尿陰性にもかかわらず,BUNと血清クレアチニンが上昇し,放置すれば腎不全に至ることがある。皮疹,消化器症状も認められる。

わが国では早期に開発された薬剤だが,効果が弱い割に重大な副作用が多いことから,使用頻度は減少しており,あえて本剤を使用する意義は少ない。

e.イグラチモド(T-614)

わが国で開発された新しい抗リウマチ薬(免疫調節薬)で,治験が終了し現在承認申請中である。第2～3相試験において本剤の臨床効果は有意にプラセボを上回り,SASPと同等であることが示された。用法・用量は最初1日1回25mgを4週間服用し,その後1日2回(50mg)に増量することが勧められている。これは本剤による肝機能障害の頻度が比較的高く,漸増法により肝機能障害出現率が減少するとされるためである。

7) テトラサイクリン(tetracyclin)

近年,テトラサイクリン誘導体(ミノサイクリン)のRAに対する有用性がいくつかの対照試験によって報告されている〔D058,5-32,5-33〕。効果はさほど高いものではなく,臨床的なパラメーターの改善が認められている。

まだ試験全体の症例数が少なく，RA治療における位置付けは今後の課題といえる【推奨C】。保険適応はない。

8) わが国で使用されない抗リウマチ薬

ヒドロキシクロロキン(hydroxychloroquine : HCQ)

抗マラリア薬であるHCQはわが国では使用のすべがないが，欧米では抗リウマチ薬として一般に用いられる。多くのプラセボ対照無作為化試験およびメタ分析の成績では，HCQは重篤な副作用を認めず有意の臨床の有効性が確認されている〔D040 , D114 , D131 , D143 , 5-35 ~ 5-37〕。

問題とされるクロロキン網膜症は投与量に依存し，6 mg/kg以上は危険性が増す。しかし実際の頻度は低く，また定期的な眼底検査を行っていれば可逆的な早期病変を捕えることが可能である。

欧米では，HCQは耐用性に優れた中等度の有効性を発揮する比較的安全な抗リウマチ薬として，特に早期のRAでの使用が勧められている。

6 抗リウマチ薬の併用療法

抗リウマチ薬は単独投与が原則であるが，抗リウマチ薬を2種類以上同時に併用することによって効果が増強され，副作用を減らすことができるので

表2 二重盲検対照試験によって検討された抗リウマチ薬併用療法

併用薬剤	症例数	併用の効果	報告者	発表年	文献
同時併用療法(3群比較)					
1) D-PC+HCQ	56		Bunch	1984	5-49
2) MTX+AF	335		Williams	1992	5-41
3) SASP+HCQ	91		Faarvang	1993	5-50
4) MTX+AZ	209		Willkens	1996	5-42
5) MTX+SASP+HCQ	102	+	O'Dell	1996	5-44
6) MTX+SASP	105		Haagsma	1997	5-43
7) MTX+SASP	205		Dougados	1999	D037
8) MTX+SASP+HCQ	180	+	Calguneri	1999	D032
追加併用療法					
1) GST HCQ	142		Porter	1993	5-51
2) GST BUC	24	+	Yasuda	1994	5-52
3) MTX CSA	148	+	Tugwell	1995	5-46
4) MTX or HCQ CSA	28	+	Salaffi	1996	5-45
5) MTX LFM	30	+	Weinblatt	1999	5-47
6) MTX LFM	263	+	Kremer	2002	5-53

D-PC : ペニシラミン HCQ : ヒドロキシクロロキン MTX : メトトレキサート
 AF : オーラノフィン SASP : サラゾスルファピリジン AZ : アザチオプリン
 GST : 注射金剤 BUC : プシラミン CSA : シクロスポリン

はないかという期待がある。しかし、これまでの抗リウマチ薬併用療法に関して3群比較を行った無作為対照試験に限れば、多剤併用が単独投与に優れたとする成績はMTX+SASP+HCQの3者併用の報告に限られ〔D032, 5-44〕, 他の薬剤の組み合わせによる報告ではいずれも有意差が見出されていない(表2: 同時併用療法)。むしろ、副作用による脱落例は総じて単独療法よりも併用療法に多い〔D119〕。抗リウマチ薬の組み合わせは膨大な数に上り、どの薬剤をどのように組み合わせればよいかについてのエビデンスはまだ少ないため、安易に行うべきではない。

一方、使用中の抗リウマチ薬の効果が減弱した場合には、他の抗リウマチ薬を上乗せ併用する追加併用療法がプラクティカルにしばしば行われる。同時併用療法の成績とは対照的に、1つの抗リウマチ薬が効果不十分の場合に、他の抗リウマチ薬を追加することで臨床効果を得たとする成績は多い(表2: 追加併用療法)。しかし、いずれの成績でも追加する抗リウマチ薬単独投与群を対照としておらず、追加薬自身の効果なのか、併用することが重要なかが明確にされていない。

抗リウマチ薬併用療法はなお試験段階の治療法とみなすべきであり、今後のエビデンスの蓄積が望まれる【推奨C】。

(参考文献)

- D001) Alarcon GS, et al. Radiographic assessment of disease progression in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate or minocycline. *J Rheumatol* 2000 ; 27(2) : 530-4. 20148264
- D002) Anderson JJ, et al. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis : the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 (1) : 22-9. 20106490
- D006) Emery P, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology(Oxford)* 2000 ; 39(6) : 655-65. 20347614
- D010) Kerstens PJ, et al. Radiological and clinical results of longterm treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and azathioprine. *J Rheumatol* 2000 ; 27 (5) : 1148-55. 20271388
- D013) Kraan MC, et al. Modulation of inflammation and metalloproteinase expression in synovial tissue by leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Findings in a prospective, randomized, double-blind, parallel-design clinical trial in thirty-nine patients at two centers. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43(8) : 1820-30. 20397788
- D021) Sharp JT, et al. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis : results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group [published erratum appears in Arthritis Rheum 2000 Jun ; 43(6) : 1345] Arthritis Rheum* 2000 ; 43(3) : 495-505. 20191085

D023) van Jaarsveld CH, et al. Aggressive treatment in early rheumatoid arthritis : a randomised controlled trial. On behalf of the Rheumatic Research Foundation Utrecht, The Netherlands. <i>Ann Rheum Dis</i> 2000 ; 59(6) : 468-77.	20294829
D032) Calguneri M, et al. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 1999 ; 17(6) : 699-704.	20077068
D038) Emery P. Disease modification in rheumatoid arthritis with leflunomide. <i>Scand J Rheumatol Suppl</i> 1999 ; 112 : 9-14.	20133701
D040) Furst DE, et al. Dose-loading with hydroxychloroquine improves the rate of response in early, active rheumatoid arthritis : a randomized, double-blind six-week trial with eighteen-week extension. <i>Arthritis Rheum</i> 1999 ; 42(2) : 357-65.	99148798
D058) O'Dell JR, et al. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis with minocycline : four-year followup of a double-blind, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Rheum</i> 1999 ; 42(8) : 1691-5.	99374535
D062) Schiff MH. Leflunomide versus methotrexate : a comparison of the European and American experience. <i>Scand J Rheumatol Suppl</i> 1999 ; 112 : 31-5.	20133704
D064) Scott DL. Leflunomide improves quality of life in rheumatoid arthritis. <i>Scand J Rheumatol Suppl</i> 1999 ; 112 : 23-9.	20133703
D066) Smolen JS. Efficacy and safety of the new DMARD leflunomide : comparison to placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis. <i>Scand J Rheumatol Suppl</i> 1999 ; 112 : 15-21.	20133702
D067) Smolen JS, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis : a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. <i>Lancet</i> 1999 ; 353 (9149) : 259-66.	99126097
D069) Strand V, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. <i>Arch Intern Med</i> 1999 ; 159(21) : 2542-50.	20037668
D070) Strand V, et al. Function and health-related quality of life : results from a randomized controlled trial of leflunomide versus methotrexate or placebo in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. <i>Arthritis Rheum</i> 1999 ; 42(9) : 1870-8.	99441959
D092) Ortiz Z, et al. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. <i>J Rheumatol</i> 1998 ; 25(1) : 36-43.	98117404
D094) Rau R, et al. Progression in early erosive rheumatoid arthritis : 12 month results from a randomized controlled trial comparing methotrexate and gold sodium thiomalate. <i>Br J Rheumatol</i> 1998 ; 37(11) : 1220-6.	99066598
D114) A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis : the HERA Study. <i>Am J Med</i> 1995 ; 98(2) : 156-68.	95150088
D119) Felson DT, et al. The efficacy and toxicity of combination therapy in rheumatoid arthritis. A metaanalysis. <i>Arthritis Rheum</i> 1994 ; 37(10) : 1487-91.	95032220
D126) Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. The Australian Multicentre Clinical	93148243

- Trial Group. *J Rheumatol* 1992 ; 19(11) : 1672-7.
- D128) Alarcon GS, et al. Radiographic evidence of disease progression in methotrexate treated and nonmethotrexate disease modifying antirheumatic drug treated rheumatoid arthritis patients : a meta-analysis. *J Rheumatol* 1992 ; 19(12) : 1868-73. 93195872
- D131) Felson DT, et al. Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum* 1992 ; 35(10) : 1117-25. 93038892
- D136) Jeurissen ME, et al. Methotrexate versus azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. A forty-eight-week randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 1991 ; 34(8) : 961-72. 91315630
- D143) Felson DT, et al. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 (10) : 1449-61. 91025145
- 5-1) Anderson PA, et al. Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis : clinical and immunologic effects in a randomized double-blind study. *Ann Intern Med* 1985 ; 103 : 489-96. 4037555
- 5-2) Weinblatt ME, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 818-22. 3883172
- 5-3) Furst DE, et al. Adverse experience with methotrexate during 176 weeks of a longterm prospective trial in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990 ; 17 : 1628-35. 2084236
- 5-4) Tugwell P, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Impact on quality of life assessed by traditional standard-item and individualized patient preference health status questionnaires. *Arch Intern Med* 1990 ; 150(1) : 59-62. 2404483
- 5-5) Bologna C, et al. Long-term follow-up of 453 rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate : an open, retrospective, observational study. *Br J Rheumatol* 1997 ; 36(5) : 535-40. 9189054
- 5-6) Drosos AA, et al. Influence of methotrexate on radiographic progression in rheumatoid arthritis : a sixty-month prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1997 ; 15(3) : 263-7. 9177920
- 5-7) Fehlauser CS, et al. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis : 2-year retrospective followup study. *J Rheumatol* 1989 ; 16(3) : 307-12. 2724249
- 5-8) Weinblatt ME, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis. A five-year prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 37(10) : 1173-4. 7945475
- 5-9) Kremer JM, et al. Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Update after a mean of 90 months. *Arthritis Rheum* 1992 ; 35(2) : 138-45. 1734902
- 5-10) Weinblatt ME, et al. Low-dose methotrexate compared with auranofin in adult rheumatoid arthritis : a thirty-six-week double-blind trial. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 330-8. 2180405
- 5-11) Jeurissen ME, et al. Influence of methotrexate and azathioprine on radiologic progressin in rheumatoid arthritis : A randomized double blind study. *Ann*

- Intern Med 1991 ; 114 : 999-1004.
- 5-12) Lopez-Mendez A, et al. Radiographic assessment of disease progression in rheumatoid arthritis patients enrolled in the cooperative systematic studies of the rheumatic diseases program randomized clinical trial of methotrexate, auranofin, or a combination of the two. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36 : 1364-9. 8216395
- 5-13) Morand EF, et al. Life table analysis of 879 treatment episodes with slow acting antirheumatic drugs in community rheumatology practice. *J Rheumatol* 1992 ; 19(5) : 704-8. 1613698
- 5-14) Moder KG, et al. Hematologic malignancies and the use of methotrexate in rheumatoid arthritis : a retrospective study. *Am J Med* 1995 ; 99(3) : 276-81. 7653488
- 5-15) Morgan SL, et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994 ; 121(11) : 833-41. 7978695
- 5-16) Morgan SL, et al. The effect of folic acid supplementation on the toxicity of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33(9) : 1447. 2405864
- 5-17) Shiroky JB, et al. Low-dose methotrexate with leucovorin(folic acid)in the management of rheumatoid arthritis : results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37(3) : 444-5. 8507221
- 5-18) Johnsen V, et al. Auranofin(SK&F)in early rheumatoid arthritis : results from a 24-month double-blind, placebo-controlled study. Effect on clinical and biochemical assessments. *Scand J Rheumatol* 1989 ; 18 : 251-60. 8187446
- 5-19) Ward JR, et al. Comparison of auranofin, gold sodium thiomalate, and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1983 ; 26(11) : 1303-15. 6416259
- 5-20) Prete PE, et al. Randomized trial of switching rheumatoid arthritis patients in remission with injectable gold to auranofin. *Clin Rheumatol* 1994 ; 13 : 60-9. 8187446
- 5-21) Egsmose C, et al. Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy : 5 year followup of a prospective double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 1995 ; 22 : 2208-13. 8835550
- 5-22) Dixon AJ, et al. Synthetic D(-)penicillamine in rheumatoid arthritis. Double-blind controlled study of a high and low dosage regimen. *Ann Rheum Dis* 1975 ; 34(5) : 416-21. 769707
- 5-23) Makisara P, et al. Comparison of penicillamine and gold treatment in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1978 ; 7 : 166-70. 103190
- 5-24) Eberhardt K, et al. D-penicillamine in early rheumatoid arthritis : experience from a 2-year double blind placebo controlled trial. *Clin Exp Rheumatol* 1996 ; 14 : 625-31. 103190
- 5-25) The Multicenter Trial Group. A prospective five-year comparison of treatment which included penicillamine with that excluding penicillamine in early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1986 ; 25 : 184-92. 2871887
- 5-26) Hannonen P, et al. Sulfasalazine in early rheumatoid arthritis. A 48-week double-blind, prospective, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36 : 1501-9. 7902092

- 5-27) Pullar T, et al. Sulphasalazine in rheumatoid arthritis : a double blind comparison of sulphasalazine with placebo and sodium aurothiomalate. *Br Med J* 1983 ; 287 : 1102-4. 6138117
- 5-28) Williams HJ, et al. A controlled trial comparing sulfasalazine, gold sodium thiomalate, and placebo in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988 ; 31 : 702-13. 2898244
- 5-29) Danis VA, et al. Circulating cytokine levels in patients with rheumatoid arthritis : results of a double blind trial with sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 1992 ; 51 : 946-50. 1358037
- 5-30) Peltomaa R, et al. Comparison of intramuscular gold and sulphasalazine in the treatment of early rheumatoid arthritis. A one year prospective study. *Scand J Rheumatol* 1995 ; 24 : 330-5. 8610215
- 5-31) Neumann VC, et al. Comparison between penicillamine and sulphasalazine in rheumatoid arthritis : Leeds-Birmingham trial. *Br Med J* 1983 ; 287 : 1099-102. 6138116
- 5-32) Kloppenburg M, et al. Minocycline in active rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37(5) : 629-36. 8185689
- 5-33) O'Dell J R, et al. Treatment of early rheumatoid arthritis with minocycline or placebo : results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40(5) : 842-8. 9153544
- 5-34) Van der Heijde DM, et al. Effects of hydroxychloroquine and sulfasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989 ; 1 : 1036-8. 2565997
- 5-35) Davis MJ, et al. Should disease-modifying agents be used in mild rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol* 1991 ; 30 : 451-4. 1747702
- 5-36) Clark P, et al. Hydroxychloroquine compared with placebo in rheumatoid arthritis : a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993 ; 119 : 1067-71. 8239224
- 5-37) Tsakonas E, et al. Consequences of delayed therapy with second-line agents in rheumatoid arthritis : a 3-year follow-up on the Hydroxychloroquine in Early Rheumatoid Arthritis(HERA)study. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 623-9. 10743799
- 5-38) Mladenovic V, et al. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. Results of a randomized, placebo-controlled, phase II study. *Arthritis Rheum* 1995 ; 38(11) : 1595-603. 7488280
- 5-39) Strand V, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med* 1999 ; 159(21) : 2542-50. 10573044
- 5-40) Tugwell P, et al. Clinical improvement as reflected in measures of function and health-related quality of life following treatment with leflunomide compared with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis : sensitivity and relative efficiency to detect a treatment effect in a twelve-month, placebo-controlled trial. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43(3) : 506-14. 10728742
- 5-41) Williams HJ, et al. Comparison of auranofin, methotrexate, and the combination of both in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1992 ; 35(11) : 1406-7. 1536666
- 5-42) Willkens RF, et al. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the

- combination of the two in the treatment of rheumatoid arthritis. A forty-eight-week controlled clinical trial with radiologic outcome assessment. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39(8) : 1436-7.
- 5-43) Haagsma CJ, et al. Combination of dulphasalazine and methotrexate versus the single compoments in early rheumatoid arthritis : a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *Br J Rheumatol* 1997 ; 36(10) : 1082-8. 9374925
- 5-44) O'Dell JR, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1287-91. 8609945
- 5-45) Salaffi F, et al. Combination therapy of cyclosporine A with methotrexate or hydroxychloroquine in refractory rhematoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996 ; 25(1) : 16-23. 8774550
- 5-46) Tugwell P, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. The Methotrxate-Cyclosporine Combination Study Group. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 137-41. 7791814
- 5-47) Weinblatt ME, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 1322-8. 10403258
- 5-48) Boers M, et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997 ; 350 : 309-18. 9251634
- 5-49) Bunch TW, et al. Controlled trial of hydroxychloroquine and D-penicillamine singly and in combination in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984 ; 27(3) : 267-76. 6367750
- 5-50) Faarvang KL, et al. Hydroxychloroquine and sulphasalazine alone and in combination in rheumatoid arthritis : a randomised double blind trial. *Ann Rheum Dis* 1993 ; 52(10) : 711-5. 7903034
- 5-51) Porter DR, et al. Combination therapy in rheumatoid arthritis--no benefit of addition of hydroxychloroquine to patients with a suboptimal response to intramuscular gold therapy. *J Rheumatol* 1993 ; 20(4) : 645-9. 8496858
- 5-52) Yasuda M, et al. Efficacy of additive DMARD therapy in patients with rheumatoid arthritis. Double blind controlled trial using bucillamine and placebo with maintenance doses of gold sodium thiomalate. *J Rheumatol* 1994 ; 21(1) : 44-50. 8158516
- 5-53) Kremer JM, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002 ; 137(9) : 726-33. 12416946

第6章

免疫抑制薬・生物学的製剤

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 山中 寿

1 免疫抑制薬

抗リウマチ薬のなかでメトトレキサート、ミゾリピン、レフルノミドはプリン・ピリミジン代謝拮抗薬であり、薬理的には免疫抑制薬と分類されることが多いが、関節リウマチ(RA)に対する適応があるため抗リウマチ薬の項目で解説した。ここではRAにアザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、タクロリムス(FK506)について解説する。いずれもわが国で市販されている薬剤ではあるが、RAに対する適応は認められていない。したがって現時点での投与は推奨できないが、2004年2月現在、タクロリムスはRAに対する追加適応を申請中、シクロスポリンはRAに対する臨床治験が進行中であり、将来的に有用な抗リウマチ薬として位置づけられる可能性がある【推奨C】。

a .アザチオプリン(商品名イムラン)・シクロホスファミド(商品名エンドキサン)

いずれも強力な免疫抑制薬である。両薬剤とも外国人RA患者に対する二重盲験比較試験を解析したメタ分析でRAの活動性を抑制する効果が認められているが、副作用は明らかに高率かつ重篤である〔6-1,6-2〕。骨破壊抑制効果はMTXより劣る〔D010,D136,6-1〕。シクロホスファミドでは出血性膀胱炎、骨髄抑制の頻度は高い〔6-2〕。ほかに選択の余地がない場合に限って用いるべきである。

b .シクロスポリン(商品名ネオラル/サンディミュン)

RAの活動性を有意に抑制することが海外での複数の無作為対照比較試験で示されている〔D026,D079〕が、X線の骨破壊抑制効果は他の疾患修飾性抗リウマチ薬(disease modifying anti rheumatic drugs : DMARDs)と差がない〔D004〕。特に製剤学的に安定なシクロスポリンMEPC(商品名ネオラル)が臨床的に有望である〔D025,D027〕。現在、わが国でもRAに対する臨床治験が行われている。

c .タクロリムス(FK506)(商品名プログラフ)

わが国で開発中された免疫抑制薬で、移植免疫で臨床的に用いられている。最近、メトトレキサートに抵抗性のRAに対する二重盲験試験の結果、有効性が示された〔6-9〕。2004年2月現在、RAの効能・効果を追加する申請がなされ、現在審査中である。

2 生物学的製剤

RAの病態に深く関与するサイトカインなどを選択的に抑制することを目的として遺伝子工学的技術を駆使して開発された抗体ないしは融合蛋白で、いずれも注射薬である。生物学的製剤は、有効性は高いが、疾患を完治させる薬剤ではなく、副作用のリスクは他のDMARDsに比して比較的高いといわざるを得ない。また一般に、生物学的製剤は高価であることも臨床上重要な問題である。生物学的製剤を処方する医師は、まず、他のDMARDsによって十分な治療を実施できない理由を十分に検討し、個々の患者に生物学的製剤を投与する必要性、薬剤を投与することで得られる効果(ベネフィット)および副作用(リスク)、治療経費について、十分に患者に説明し、患者の同意を得てから投与を開始すべきである【推奨A】。

2003年7月にインフリキシマブ(商品名レミケード)は、RAについての適応が厚生労働省から承認された。エタネルセプト(商品名エンブレル)は承認申請中である。

a. 抗TNF 治療薬 インフリキシマブ(商品名レミケード)

インフリキシマブはマウス・ヒトキメラ型抗TNF モノクローナル抗体であり、わが国ではじめてRAに適応が認められた生物学的製剤である。

投与方法

既存治療で十分な臨床的効果が得られない例に対して、メトトレキサート製剤(原則として週6mg以上)の投与を継続しながら投与する(メトトレキサート製剤の項を参照のこと)。メトトレキサートを併用しないことは、抗体産生により本剤の投与が不可能となるため認められていない。投与量は体重に応じて換算し、3mg/kgを2時間かけて緩徐に点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行う。投与前には下記の禁忌例でないことを適切な方法により確認したうえで、必要に応じて適切な処置を行う。特に結核の有無を慎重に検討する必要がある。既感染者および検査により結核が疑われる患者に対しては抗結核薬による治療が必須である。投与時には毎回全身状態を確認し、急性感染症の罹患時には投与を中断する【推奨A】。

なお、メトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬との併用は十分なエビデンスがない【推奨D】。

薬剤の効果

インフリキシマブは、海外臨床試験成績によるとRAに伴う関節炎を速やかに抑制して症状を改善させ〔D009, D028, D049, D088, 6-3〕、骨破壊の進行を抑制する〔6-3〕。臨床効果がメトトレキサートより優れていることが複数のランダム化二重盲検プラセボ対照試験により示されている〔D009, D028, D049, 6-3〕。海外の臨床試験成績では、3mg/kgと10mg/kgの2用量、0, 2, 6週以降に4週毎と8週毎の2投与間隔について検討され、これらの組み合わせによる4つの投与方法についてのエビデンスがあるが、国内では3mg/kgを8

週毎に投与する方法のみが承認され、これ以外の投与法は認められていない。

禁忌

- i 重篤な感染症を有する
- ii 活動性結核を有する
- iii マウス由来蛋白に対する過敏症
- iv 脱髄疾患およびその既往を有する
- v うっ血性心不全

副作用に対する注意

- i 短期的副作用：インフリキシマブでは点滴投与に関連する一過性の頭痛や嘔気などの症状を生じることがある(頻度16~20%)が軽度である〔D049〕。稀に生じるアナフィラキシーショック(頻度<1%)に注意する。
- ii 中長期的副作用：感染症，稀に心不全の増悪，脱髄疾患に注意する。なかでも感染症に対する注意が必要で，特に結核の再燃が注目されている。インフリキシマブ開始後に結核を発症した例の56%が肺外結核，24%が播種性結核で重症例が多いこと，ならびに多くの例が投与開始後5回目までに発症していることは注目に値する〔6-10〕。2001年3月30日までに全世界で約15万例にインフリキシマブが投与されたが，2001年6月30日の時点におけるインフリキシマブ投与中の結核発症の報告例は84例であった。わが国における結核罹患率は，他の先進国に比べて高いことから，これらの薬剤投与による結核の再燃については十分に注意する必要がある。また，感染症については，結核のみに目を奪われるべきではない。本剤投与患者の感染症による死亡原因を検討した場合，いわゆる一般細菌による敗血症がほとんどを占めている。結核やカリニ肺炎，リステリア症などの日和見感染症についても注目すべきであるが，全体に占める割合としては，一般細菌によるものが多いということ念頭に治療にあたるべきである。うっ血性心不全例，脱髄疾患の既往がある例は再燃，悪化の可能性があり，投与すべきでない。悪性新生物の誘発に関しての懸念もあり，悪性リンパ腫についてはプラセボよりも発現率が高いものの，その他の悪性腫瘍については明確な差はなく，今後さらに検討が必要である〔6-13，レミケード添付文書〕。本剤を長期に投与した場合の有効性及び安全性については，現時点で明確でなく今後の動向を注目する必要がある。

レミケードは承認時の条件として，長期投与時の用法・用量の適切性についてわが国で市販後臨床試験を実施して確認するよう求められており，今後これらの試験結果が明らかになった際に，さらに検討が必要である。また，市販後の全例調査の実施も義務付けられており，これらの調査結果を踏まえて，わが国における安全性を慎重に検討する必要がある。なお，レミケードについて，審査時点における考え方，今後の課題などについては，審査を担当した国立医薬品食品衛生研究所・医薬品医療機器審査センターの審査報告書に記載されており，下記のアドレスで公開されているので参照されたい。

審査報告書 公開アドレス：

http://www.pharmasys.gr.jp/shinyaku/shinyaku_index.html

b.抗TNF治療薬 エタネルセプト(商品名エンブレル)

TNF α を特異的に抑制するヒト型リコンビナント可溶性TNF受容体 Fc融合蛋白で、2004年2月現在、厚生労働省にて審査中である。

RAに伴う関節炎を速やかに抑制して症状を改善させ〔D017, D029, D052, D074, 6-4, 6-6, 6-8〕, 骨破壊の進行を抑制する〔6-4, 6-6〕。臨床効果がメトトレキサートより優れていることが複数のランダム化二重盲検プラセボ対照試験により示されている〔D029, D074, 6-4, 6-6, 6-7〕。エタネルセプトは一定量を週2回、皮下注射にて投与する。2日以上の間隔を空けて投与することが推奨される。メトトレキサート製剤との併用は必須ではない。メトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬との併用は十分なエビデンスがない。

投与時には毎回全身状態を確認し、急性感染症の罹患時には投与を中止する。

短期的副作用としては、発赤をはじめとする軽度の注射部位反応が約1/3の例で認められる〔6-8〕。中長期的副作用としては、感染症、稀に心不全の増悪、脱髄疾患に注意する〔6-8〕。エタネルセプトは、2001年12月末までに121,009例に投与されたが、結核症例数は20例(うち3例が粟粒結核)であったとの報告〔Holman J, et al: EULAR抄録: FR10050, 2002〕や、米国では結核の発症率は増加しなかったとの報告〔6-10〕があり、インフリキシマブよりも、結核再燃は少ないようである。しかしながら、わが国における結核罹患率は、他の先進国に比べて高く、十分な注意が必要である。インフリキシマブと同様に長期の効果や安全性については今後の動向を注目する必要がある。

c.抗TNF-治療薬 アダリムマブ(商品名ヒューミラ)

完全ヒト化抗TNF α 抗体アダリムマブは点滴静注で活動性RAに対して高い有効性を示すことが示されている〔6-11〕。米国では2002年12月に適応が承認され、わが国でも治験が開始された。

d.抗IL-6治療薬 MRA (アトリズマブ)

ヒト化抗ヒトIL-6受容体抗体MRAは、活動性RAに対して月1回の点滴静注により関節炎症状の著明な改善が認められることがプラセボ対照比較試験で示された〔6-12〕。現在、臨床治験が進められている。

e.抗IL-1治療薬 アナキンラ

抗ヒトIL-1受容体アンタゴニストとして2001年11月に米国でRAに対する適応が認められた薬剤である。毎日皮下注射する必要があるが、RAの関節炎を有意に抑制することが二重盲検比較試験で確認されている〔6-5〕。現時点ではわが国での臨床治験は行われていない。

(参考文献)

- D004) Drosos AA, et al. Influence of cyclosporin A on radiological progression in early rheumatoid arthritis patients : a 42-month prospective study. Rheumatol Int 2000 ; 19(3) : 113-8. 20236448
- D009) Kavanaugh A, et al. Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving 20242899

- methotrexate therapy. *J Rheumatol* 2000 ; 27(4) : 841-50.
- D010) Kerstens PJ, et al. Radiological and clinical results of longterm treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and azathioprine. *J Rheumatol* 2000 ; 27(5) : 1148-55. 20271388
- D017) Mathias SD, et al. Health-related quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo. *Clin Ther* 2000 ; 22(1) : 128-39. 20151104
- D025) Yocum DE, et al. Microemulsion formulation of cyclosporin(Sandimmun Neoral) vs Sandimmun : comparative safety, tolerability and efficacy in severe active rheumatoid arthritis. On behalf of the OLR 302 Study Group. *Rheumatology (Oxford)*2000 ; 39(2) : 156-64. 20190041
- D026) Altman RD, et al. Cyclosporine A in rheumatoid arthritis : randomized, placebo controlled dose finding study. *J Rheumatol* 1999 ; 26(10) : 2102-9. 99456403
- D027) Anderson IF, et al. Conversion of patients with rheumatoid arthritis from the conventional to a microemulsion formulation of cyclosporine : a double blind comparison to screen for differences in safety, efficacy, and pharmacokinetics [published erratum appears in *J Rheumatol* 1999 ; 26(11) : 2503]. *J Rheumatol* 1999 ; 26(3) : 556-62. 99188548
- D028) Antoni C, et al. Combination therapy of the chimeric monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha antibody(infliximab)with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1999 ; 17(6 Suppl 18) : S73-7. 20056787
- D029) Bankhurst AD. Etanercept and methotrexate combination therapy. *Clin Exp Rheumatol* 1999 ; 17(6 Suppl 18) : S69-72. 20056786
- D049) Maini R, et al. Infliximab(chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody)versus placebo in rheumatoid arthr itis patients receiving concomitant methotrexate : a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999 ; 354(9194) : 1932-9. 20086007
- D052) Moreland LW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999 ; 130(6) : 478-86. 99165395
- D074) Weinblatt ME, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor : Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999 ; 340(4) : 253-9. 99110540
- D079) Drosos AA, et al. Cyclosporine A in the treatment of early rheumatoid arthritis. A prospective, randomized 24-month study. *Clin Exp Rheumatol* 1998 ; 16(6) : 695-701. 99060752
- D088) Maini RN, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41(9) : 1552-63. 91315630
- D136) Jeurissen ME, et al. Methotrexate versus azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. A forty-eight-week randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 1991 ; 34(8) : 961-72. 91315630

- 6-1) Willkens RF, et al. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of the two in the treatment of rheumatoid arthritis. A forty-eight-week controlled clinical trial with radiologic outcome assessment. *Arthritis Rheum* 1995 ; 38(12) : 1799-806. 8849352
- 6-2) Suarez-Almazor ME, et al. Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 ; (2) : CD001157. 11034702
- 6-3) Lipsky PE, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med* 2000 ; 343(22) : 1594-602. 11096166
- 6-4) Genovese MC, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis : two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46(6) : 1443-50. 12115173
- 6-5) Bresnihan B, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41(12) : 2196-204. 9870876
- 6-6) Bathon JM, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000 ; 343(22) : 1586-93. 11096165
- 6-7) Weinblatt ME, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor : Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999 ; 340(4) : 253-9. 9920948
- 6-8) Moreland LW, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001 ; 28(6) : 1238-44. 11409115
- 6-9) Furst DE, et al. Efficacy of tacrolimus in rheumatoid arthritis patients who have been treated unsuccessfully with methotrexate : a six-month, double-blind, randomized, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46(8) : 2020-8. 12209503
- 6-10) Keane J, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001 ; 345(15) : 1098-104. 11596589
- 6-11) den Broeder A, et al. A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab(D2E7)in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002 ; 29(11) : 2288-98. 12415583
- 6-12) Choy EH, et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis : A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46(12) : 3143-50. 12483717
- 6-13) Brown SL, et al. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development : Twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46(12) : 3151-8. 12483718

第7章

手術療法総論

国立相模原病院 越智隆弘

関節リウマチ(RA)患者の主訴は関節痛と関節機能障害である。関節痛の原因は免疫亢進を伴う強い炎症の持続, 増殖滑膜塊による関節腔占拠, さらにRA進行により破壊された関節面への加重負荷などに大別できる。そのなかでも, 破壊され出血が続いている関節面を手術時にみるにつけ, この状態に対して通常用量の非ステロイド系消炎鎮痛薬(non steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)投与だけでは患者は我慢できず, 投与量が増して消化管潰瘍になってしまうのも理解できる気がする。もちろん, 炎症の持続に対する治療は当然薬物療法による。しかし, 関節腔内を占拠する滑膜腫瘍が薬物療法に抵抗して縮小せず疼痛の原因になっている場合には, 良性腫瘍に対してと同じように摘出手術(滑膜切除術)の対象になる。かつては「滑膜切除術によってRAの進行が抑えられる。」といわれ, 頻回に滑膜切除術が行われていた。その後, 全身疾患であるRAの進行は, 関節腔内の滑膜を切除しても抑制できないことがエビデンスとして示され始めたこともあり, 滑膜切除術は減ってきた。しかし, 滑膜切除術の臨床的価値は明瞭である。例えば手首の腫れと痛みが続きNSAIDsを服用している症例は多くある。手首の滑膜切除術をすれば何年も腫れや痛みは抑えられ, 低用量のNSAIDsで苦痛は除かれるので消化器などの全身性副作用の懸念が少なくなる。手関節, 肘関節, 肩関節そして膝関節などに持続する滑膜炎にはよい適応である。

最近では関節鏡による低侵襲の滑膜切除術が行われるようになった。特に肩関節の滑膜切除術には関節鏡は必須の手術器具である。関節内の腱や靭帯組織を温存して滑膜切除術ができ, 肩の挙手運動が回復するので患者には喜ばれる。一般的には, RAの炎症病勢が強く滑膜深層まで炎症細胞が浸潤しているときには関節鏡での滑膜切除術では不十分で, 直視下で滑膜深層まで切除をする方が手術成績はよいといえる。

破壊された関節面への加重負荷による痛みに対して薬物療法を続けていれば, 消化管などの副作用の大きな原因になる。破壊された関節面の病的組織を搔爬して, 生理的な関節面を作らなければならない。すなわち人工関節手術である。20年位前までは, 「人工関節手術は60歳を過ぎてから」といわれた時代もあった。しかし, この20年で人工関節は形状, 材質, 技術ともに急速に進歩してきた。そして, 臨床経験でも, 人工関節手術は半永久的な耐用性をもつことが実証されている。稀に人工関節に弛みが生じて, 再置換術が不安なく行われるだけの手術技術と手術器具が進歩した。今は, 関節破壊による機能障害による日常生活動作回復のために20歳代の患者にも人工関節

手術を積極的に勧めて、高いQOLでの毎日を過ごしてもらえる時代になってきている。

上肢機能再建術は非常に重要と従来から認識されていたが、下肢機能再建の課題解決が先行し、最近になって重点的に取り組まれるようになってきた。自分の手で食事をしたい、あるいはトイレティンク動作をしたいという希望は個人の尊厳に基づくものであり、患者個人にとってはこの上なく重要なものである。上肢機能再建術は従来から種々の手術法があったが、下肢と同様に人工関節手術の成績が優れていることが明瞭になってきた。本文中にもあるように肩関節、肘関節の人工関節開発は順調に進み、安定した臨床経過を示している。指関節、手関節に対してはSwanson博士が開発したシリコン製インプラントがある。乳房形成術に使うシリコンゲルが体内に漏出すると膠原病様の変化が認められたこともあり、シリコンの使用が躊躇された時期もあったが、その後も再検討が続き、今は安定した材質になっている。このインプラントはバイオメカニクスの考えれば、人工関節というよりスペーサーとよぶべきものであるが、関節部の靭帯構造再建手技により良好な可動域と十分な強度を獲得できることが約30年の臨床経験から示されており、人工関節としては形状的に不十分であるといわれながらも、現在これを超えるものはない。

RAの治療に関しては、炎症をどのようにして抑えるのかという基本的な問題を始めとして、多くの未解決の課題がある。しかし、患者にとって最も重要な日常生活機能をまず再建して、そしてRA炎症鎮静への有効な薬物療法を副作用を少なく続けるというのが、患者には親切な治療と考えている。各論で、少し詳しく説明するので、患者へのインフォームド・コンセントなどに利用いただければ手術療法担当の各筆者としてこの上ない喜びである。

第8章

上肢の手術療法

新潟県立瀬波病院リウマチセンター整形外科 石川 肇
桐蔭横浜大学先端医用工学センター 松野博明

1 関節リウマチ(RA)の上肢障害

上肢機能は、肩・肘関節によるリーチ機能(目的とするところまで手を届かせる)、手による把持・巧緻運動機能(物をつかんだり、つまんだりする)と、それらをつなぐ前腕での方向調節機能に分かれる。RAでは、滑膜炎や破壊性関節病変による疼痛、変形、不安定性(グラグラする)、可動制限(思うように屈伸ができない)によって、これらの機能はさまざまな程度に障害され、日常生活動作(ADL)に支障をきたすことになる。

2 治療の目標

治療の目標は、食事、整容、更衣、トイレ、入浴などの身の回り動作の自立である。また、起立と移動を補助するための杖や歩行器の使用、家事労働、職場勤務などの仕事や生活の質(QOL)を維持するための趣味、娯楽、社会的活動の継続なども目標に含まれる。手術療法によって、疼痛から解放され、関節の可動性と安定性が再建されることによって、ADLの改善とQOLの向上が期待できる。

3 手術療法の適応とタイミング

1) 手術適応

- i 内科的治療がある程度奏効しているが、滑膜炎による関節の疼痛と腫脹が6カ月以上持続し、日常生活で身の回り動作が独力で、困難ないし不可能となった場合には、滑膜切除術などが適応となる。
- ii 腱の皮下断裂(急に手指が伸びない)や絞扼性神経障害(手のしびれ、脱力)によって、突然機能が失われた場合には、腱の再建や神経の除圧術が適応となる。早急(6カ月以内)に手術を前提に治療を開始する必要がある。
- iii 破壊性関節病変を伴う変形、不安定性、可動制限によって、目的とするところまで手が届かなくなったり、物をつかんだり、つまんだりしにくくなった場合には、関節形成術や固定術が適応となる。

2) 手術のタイミング

- i 薬物療法によってRAの活動性が、できるだけ低くコントロールされており、1～2カ所に限局した障害であること。
- ii 薬物療法の効果が不十分で活動性が高く(CRP: 4 mg/dl以上)、多関節障害のあるRAに対しても、手術療法の禁忌とはならないが、ある程度、病勢をコントロールできる方向性がみえていることが望ましい。
- iii 患者自身が、手術について十分理解し、高いモチベーションをもっていること。
- iv 全身および局所に感染症のないことが確認されていること。
- v 高度な関節破壊となる前に、手術が行われること。(著しく進行した場合には、手術手技や後療法が難しくなり、また合併症の発生率も高くなるため期待したほどの結果が得られにくい。)
- vi 内科合併症(貧血、糖尿病、心血管、肺、腎、肝障害など)のある場合には、各専門領域の内科医によって、治療がなされ、合併症がコントロールされていること。

4 上肢機能再建の考え方

- i 自立困難なADLについて、障害となっている部位(肩、肘、手関節、母指、示指から小指)と、その原因(疼痛、パワー不足、可動性の制限、変形、疲労など)をチェックする。
- ii 障害部位の関節X線写真から関節破壊の程度を、Larsenのgrade分類を用いて6段階で評価する(図1)。このLarsen gradeによって術式が選択される。

Grade 0 : 骨の輪郭は保たれ、正常の関節裂隙。

Grade I : 径1 mm以下の骨びらん、ないし関節裂隙狭小化。

Grade II : 径1 mm以上の1個ないし数個の骨びらん。

Grade III : 目立った(著しい)骨びらん。

Grade IV : 激しい骨びらん。関節裂隙は消失しているが、もとの骨の輪郭は部分的に残存。

Grade V : ムチランス変化。もとの骨の輪郭は破壊されている。

- iii 3カ所以上の多関節障害の場合には、機能障害の大きい、骨破壊の高度な関節が優先されて手術が行われる。しかし、同程度に複数の関節が障害されている場合には、原則として、上肢手術は下肢関節の機能再建によって自立歩行ないし車椅子での移動が可能になってから行われる。

5 上肢の部位別優先順位

- i 機能手として再建するためには把持・巧緻運動機能の如何が鍵となる。そのためには手術療法の優先順位として、まず手関節の再建が必須である。ついで母指の手根中手(CM), 中手指節(MP)関節から指節間(IP)関節に向かって、そして示指から小指のMPから近位指節間(PIP)関節に向かって再建が勧められる。
- ii 手の手術の場合、関節破壊の程度に応じた術式の選択から、機能手として再建可能か? 対側の手の機能から補助手とすべきか? を検討する(図2)。これは、主に手の外科の専門医によって行われる。
- iii その後、リーチ機能(方向調節機能を含めて)の再建を考える。肘関節には120°以上の屈曲と、前腕各々50°以上の回内・回外可動域が最低限必要である。肘関節滑膜切除術や人工肘関節置換術によって、機能的関節可動域の獲得が可能となる。
- iv 手術療法のみでは著しい改善が望めない場合には、左右、隣接関節による代償機能や装具、自助具による障害の軽減も考慮する。

図1 Larsenのgrade分類(MP関節)

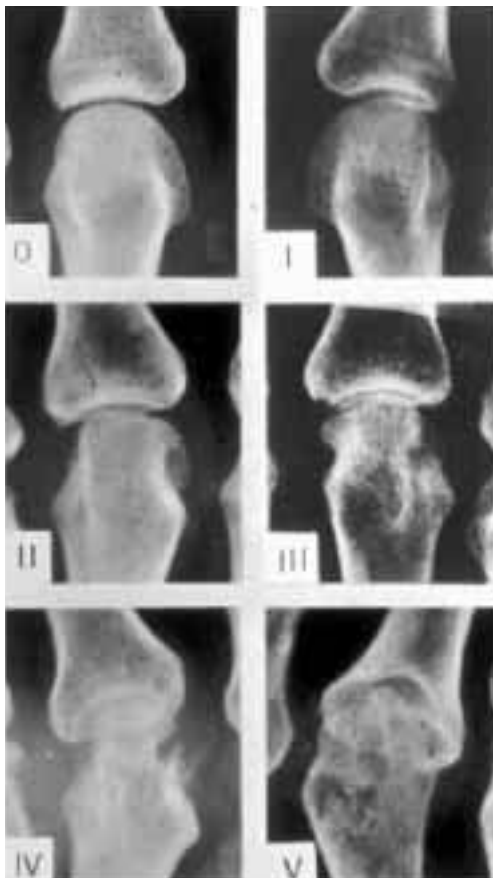
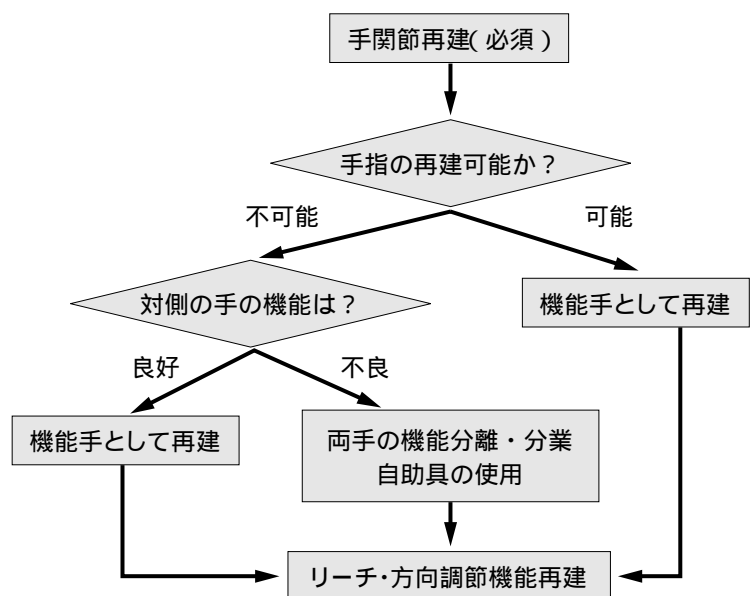


図2 RA上肢機能再建の考え方



Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. Acta Radiol Diagn. 1977 ; 18 ; 481-91.

Larsen A. How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in longterm studies? J Rheumatol. 1995 ; 22 : 1974-5.

6 適応術式の選択

- i 上肢における有痛性関節において関節破壊なし(Larsen grade 0,) , あるいは軽度(Larsen grade)で, 薬物によるコントロール可能な場合には, 経過観察でよいが, 不可能な場合には滑膜切除術の適応となる〔S073〕。
- ii 関節破壊が中等度以上(Larsen grade , ,)で, 可動性再建可能の場合には, 人工関節置換術を含む関節形成術が, 不可能の場合は関節固定術が適応となる。
- iii 母指を含む手指の滑膜切除や関節形成術には軟部組織によるバランス再建も含まれる。
- iv ムチランス型RAには, bone stockのまだある比較的早い時期に, 手関節, 母指MP, IP関節の固定術が勧められる。

7 部位別手術の特徴

1) 肩関節

- ・肩関節の手術は, 保存療法に抗して6カ月以上続く耐えがたい自発痛や運動時痛のあるときに行われる。
- ・滑膜増殖が高度で, Larsen grade , の場合には, 滑膜切除術が行われ, 確実な除痛効果が得られる(関節鏡視下:【推奨A】, 直視下(オープン):【推奨B】)(S027)。また, 変性により生じた関節鼠が肩の疼痛やひっかかりの原因となっているときにも適応となる〔8-20〕。
- ・通常の肩の展開では, 完全に滑膜を取り除くことは難しく肩甲上腕関節全体の40~50%しか滑膜切除できない〔8-17〕。
- ・短期成績は悪くなく〔8-21, 8-22〕, 手術効果は術後4~5年間持続する〔8-23, 8-24〕。しかし術後のX線による関節破壊の進行を予防する効果は乏しく, 術後4年で11例中4例に進行がみられたと報告されている〔8-21〕。
- ・Larsen grade , の肩関節に対しては, 人工肩関節置換術(または人工骨頭置換術)が適応となる【推奨B】(S004, S014, S025, S027, S028, S046, S051, S053, S061, S085, S086)(図3)。術後, 確実な除痛とある程度の可動域の改善が得られる。合併症にコンポーネントの弛み, 上腕骨の近位移動などがある。(人工肩関節置換術: 材料費: 828,000円, 手術料: 236,000円)

2) 肘関節

a. 滑膜切除術

- ・肘関節の機能的関節可動域として120°以上の屈曲と, 前腕各々50°以上の回内・回外が必要とされる。手術は, 6カ月以上続く疼痛に加え, 可動域が上記の範囲以下に制限された場合や不安定性の強い場合に行われる。
- ・Larsen grade , (ときにgrade)の肘関節に対しては, 滑膜切除術が

適応となる【推奨A】(S087～S091)。術式としては、橈骨頭形成(切除)を伴う広範囲滑膜切除術が行われることが多い(8-1)。

- ・術後成績は比較的安定しており、術後に除痛と可動域(特に前腕の回旋運動)の改善が得られる(S087, S089, 8-3～8-7)。関節鏡視下滑膜切除は、あまり広く行われていない。

- ・滑膜切除術は、早期に行うにこしたことはないが(S087)、肘関節の場合、X線写真上での重症度と臨床所見は、必ずしも相関せず(S089)、X線の骨破壊が進行した症例でさえも良好な成績が得られるとする報告もある(8-3)。

- ・術後の関節破壊の進行(術後3年で23%が進行)(8-3)は、概して他の関節の滑膜切除術と比較して穏やかで、術後5年で進行がないとする報告(S087)や、術後7年で10%以下の進行しかないことも報告されている(8-4)。

- ・滑膜切除効果の持続は、術後1年～5年で約80%、術後5年以上で約60%である(S089, 8-5)。合併症に尺骨神経麻痺(2～18%)(S089, 8-4, 8-7)、後骨間神経麻痺(3%)(S089)、不安定性の出現(4～18%)などがある(S089, 8-4)。

b. 人工肘関節置換術

- ・Larsen grade Ⅱの肘関節は、人工肘関節置換術の適応となる【推奨A】(S005, S006, S008, S013, S014, S019, S031, S040, S045, S055, S088, S092～S095)(図4)。術後、確実な除痛と可動域の改善が得られるが、多少屈曲拘縮を残す。

- ・合併症として、亜脱臼(4～14%)、弛み(0.6～6%)、骨折、尺骨神経障害、感染などがある。

- ・grade Ⅲに対しては、半拘束型の人工関節が選択されることもある。ムチランス変化のgrade Ⅳでは、土台となる骨がなくなるため、保存的に装具療法となることが多い。(人工肘関節置換術：材料費：710,000円、手術料：175,000円)

3) 手関節

手関節は手の機能を発揮するうえでの“かなめ”であり、RAで疼痛と不安定性を有する場合には把持機能は大きく障害される。初期には簡単な手関

図3 人工肩関節置換術

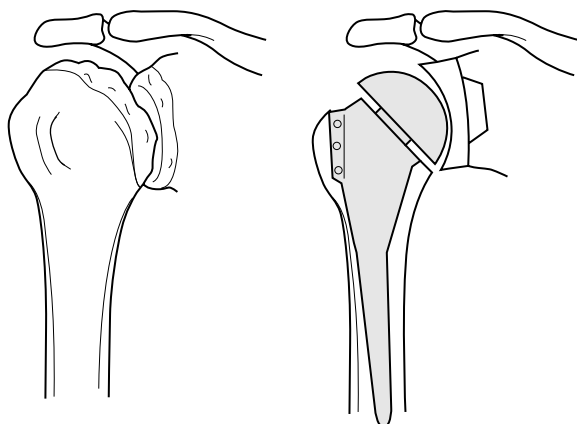
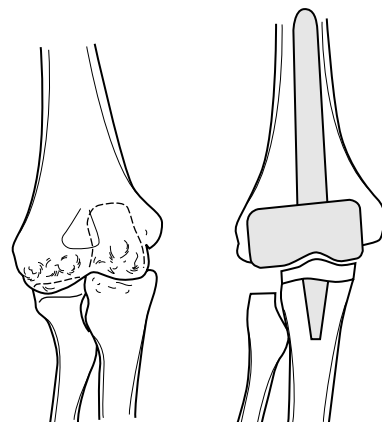


図4 人工肘関節置換術



節装具やサポーターは有効であるので試みられるべきである。しかし、疼痛が6カ月以上持続したり、前腕の回旋運動制限を有する場合には手術の適応となる。

a. 滑膜切除術

・滑膜切除術は、通常遠位橈尺骨関節の処置(Darrach法, Sauvé-Kapandji法など)と合併して行われ、除痛、握力の維持、回旋運動の改善に有効であるが、手関節の掌背屈可動域の低下は、ほぼ例外なく生じる【推奨B】(S054, S097, 8-8~8-10)。

・滑膜切除術に対する患者の満足度(97%が満足)は高く、推奨される手術である(S009)。

・手術効果の持続は、疼痛の再出現をend pointとすると、術後1~5年で約90%、術後5年以上で約80%と安定している(S097, 8-11, 8-13, 8-15, 8-16)。

・X線写真での変化では、滑膜切除によりRA自然経過を変えることは困難であり、骨軟骨破壊に対する予防的効果はない(8-10, 8-13, 8-14)。

・橈骨手根関節は安定しているが遠位橈尺関節に不安定性(尺骨遠位端背側亜脱臼, ピアノキーサイン)(S096)がある場合には、滑膜切除の後に尺骨遠位端を温存し尺側に棚を形成するSauvé-Kapandji法が行われる【推奨A】(S009, S035)。尺骨遠位端切除(Darrach法)(S035, S052)のみでは、術後に橈骨手根関節に不安定性が生じることがあるからである。

b. 関節固定術

・関節固定術は確実な結果を期待できる手段である。橈骨月状骨間あるいは橈骨月状三角骨間部分固定術によって、安定性とともにも可動性を確保できる【推奨A】(S098~S100)。

・Grade Ⅱ, Ⅲの橈骨手根関節での脱臼ないし亜脱臼例においては全固定術(髓内ロッドなどを使用)が行われる【推奨A】(S034, S100~S102)。固定肢位は中間位から若干背屈位が好ましい。

c. 人工関節置換術

人工手関節置換術としてこれまでさまざまなモデルが開発されてきたが、弛みやバランス不均衡の問題があり、その長期成績はいまだ一定していない【推奨B】(S103~S105)。(人工手関節置換術：材料費(一体型)：295,000円、手術料：175,000円)

4) 腱鞘炎, 腱断裂

a. 屈筋腱

屈筋腱腱鞘滑膜炎による持続する指屈曲障害やばね指、手根管症候群(正中神経障害)の場合には、腱鞘滑膜切除術の適応となる【推奨A】(S109)。滑膜切除に加え、腱移植ないし移行術による再建(後療法は難しい)あるいは母指指節間(IP)関節固定術が行われる【推奨A】(S106, S107)。

b. 伸筋腱

伸筋腱断裂はしばしば生じ、小指や環指に多い。断裂の原因は滑膜の腱内侵入による腱の脆弱化と、背側に亜脱臼した尺骨遠位端やLister結節(母指

の場合)での摩耗によることが多い〔S052〕。腱鞘滑膜切除術に加え骨棘を切除し、腱移植術あるいは腱移行術による再建術が適応となる【推奨A】〔S106〕。これらは、手関節手術と合併して行われる。

5) 指関節

a. 滑膜切除術

保存療法に抗して滑膜炎が持続する場合で、軟骨破壊の軽微な例(Larsen grade , 程度)に対して行われる【推奨B】。これまでの報告では、滑膜炎の鎮静化には効果があるとするものから〔8-17〕、有効性を疑問視するものまであり〔S076, 8-18, 8-19〕、未だ一定の見解は得られていない。

b. 母指変形に対する再建術

NalebuffによりRAの母指変形の分類がなされている。RAの母指関節にとって支持性の確保は重要であり、関節固定術は良好な結果を期待できる。固定関節は、ムチランス変形以外は1関節のみにとどめるのが望ましい。

母指ボタン穴変形 Boutonnière deformity

MP関節炎が原因でMP関節屈曲、IP関節過伸展となる、最も頻度の高い母指の変形である。早期にはリング型あるいはストラップを用いた装具装着は有用である。grade , では約20°屈曲位での関節固定術【推奨A】あるいはインプラントを用いた関節形成術【推奨B】〔S110〕が行われる。また関節破壊が進み矯正不十分のIP関節には、約10°屈曲位での関節固定術【推奨A】〔S111〕も追加される。

母指スワンネック変形 Swan-neck deformity

2番目に頻度の高い母指の変形でCM関節での橈背側への亜脱臼が原因となりMP関節過伸展、IP関節屈曲となる変形である。早期には装具療法が試みられるが、関節破壊の進行したgrade , のCM関節には、インプラント〔S112〕ないし自家腱挿入を伴う切除関節形成術が行われる【推奨A】。

c. 示指から小指の変形に対する再建術

MP関節掌尺屈変形(尺側偏位)

i 持続するMP関節炎が原因で起きるRAに特徴的な指変形である。初期には関節保護を目的として矯正装具が装着される。

ii 進行例で機能障害が著しく、Larsenのgrade , の場合には滑膜切除と軟部組織によるバランス再建術(伸筋腱の中央化、尺側内在筋腱の切離と橈側指への移行(crossed intrinsic transfer)、橈側関節包と側副靭帯の縫縮あるいは再縫着)が行われる【推奨B】〔S115〕。

iii Grade , のMP関節破壊例に対してはインプラント(Swansonなど)を用いた関節形成術が行われ、除痛と変形矯正が得られることにより、患者の満足度も高い【推奨A】〔S011, S012, S022, S024, S047, S056, S062, S113, S114〕(図5)。

iv 合併症にインプラントの沈み込み、折損、摩耗粉による滑膜炎、感染などがある。術後の動的副子を用いた早期運動療法は必要不可欠である。(人工指関節置換術：材料費(一体型)：108,000円、手術料：78,400円)

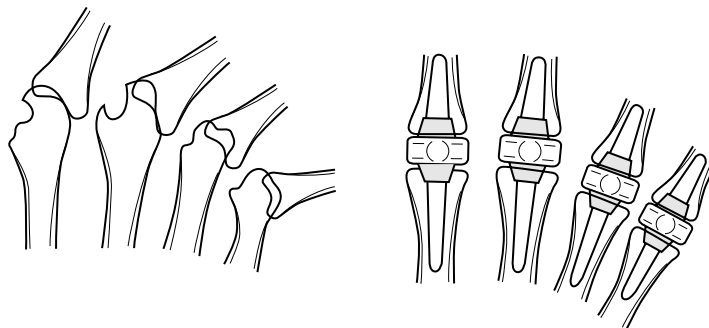
スワンネック変形 Swan-neck deformity

- i MP関節炎による掌側垂脱臼が原因でPIP関節が過伸展となり，遠位指節間(DIP)関節が屈曲位となっていることが多い。この場合にはMP関節の再建術が優先される。
- ii 変形の初期ではリング型装具やストラップアンドバックルが有用である。
- iii 変形進行例で，X線上Larsen grade ， でPIP関節に可動性の残っている場合には，浅指屈筋腱の腱固定術，皮膚縫縮制動術などのバランス再建が行われる。
- iv grade ， でPIP関節が強直になりかけている場合には30～40°屈曲位での関節固定術が行われる【推奨A】〔S111〕。

ボタン穴変形 Boutonnière deformity

- i 変形の原因はPIP関節炎により側索が掌側に転位し屈曲変形をきたすことによって生じる。
- ii Larsenのgrade ， の早期例では関節滑膜切除とともに，軟部組織によるバランス再建(中央索の短縮，側索の背側引き上げ)を行う。
- iii grade ， で他動的に伸展不能の場合には関節固定術が行われる【推奨A】〔S111〕。

図5 RA手指MP関節掌尺屈変形に対する再建術
(示指から小指MP関節：インプラントによる関節形成術)



(参考文献)

- S004) Sait S, et al. Early results of isoelastic hemiarthroplasty in chronic shoulder arthritis. Orthopedics 2000 ; 23(5) : 467-9. 20283261
- S005) Schneeberger AG, et al. Total elbow replacement with the GSB III prosthesis. J Shoulder Elbow Surg 2000 ; 9(2) : 135-9. 20270990
- S006) Spinner RJ, et al. Ulnar nerve function following total elbow arthroplasty : a prospective study comparing preoperative and postoperative clinical and electrophysiologic evaluation in patients with rheumatoid arthritis. J Hand Surg [Am] 2000 ; 25(2) : 360-4. 20189931
- S008) Canovas F, et al. Total elbow arthroplasty in rheumatoid arthritis : 20 GSBIII prostheses followed 2-5 years. Acta Orthop Scand 1999 ; 70(6) : 564-8. 20127486
- S009) Chantelot C, et al. Synovectomy combined with the Sauve-Kapandji procedure 99400124

- for the rheumatoid wrist. J Hand Surg [Br] 1999 , 24(4) : 405-9.
- S011) Colville RJ, et al. Hand surgery and quality of life. J Hand Surg [Br] 1999 ; 24 (3) : 263-6. 99360814
- S012) Cook SD, et al. Long-term follow-up of pyrolytic carbon metacarpophalangeal implants. J Bone Joint Surg [Am] 1999 ; 81(5) : 635-48. 99287437
- S013) Ehrendorfer S. Elbow revision arthroplasty in the situation of bone loss using an unlinked long-stem prosthesis. J Hand Surg [Am] 1999 ; 24(6) : 1337-43. 20049659
- S014) Gill DR, et al. Ipsilateral total shoulder and elbow arthroplasties in patients who have rheumatoid arthritis. J Bone Joint Surg [Am] 1999 ; 81(8) : 1128-37. 99394521
- S019) Kudo H, et al. Total elbow arthroplasty with use of a nonconstrained humeral component inserted without cement in patients who have rheumatoid arthritis. J Bone Joint Surg [Am] 1999 ; 81(9) : 1268-80. 99433342
- S022) Rittmeister M, et al. Metacarpophalangeal joint arthroplasty in rheumatoid arthritis : results of Swanson implants and digital joint operative arthroplasty. Arch Orthop Trauma Surg 1999 ; 119(3-4) : 190-4. 99319688
- S024) Schmidt K, et al. Ten-year follow-up of silicone arthroplasty of the metacarpophalangeal joints in rheumatoid hands. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 1999 ; 33(4) : 433-8. 20080417
- S025) Sojbjerg JO, et al. Late results of total shoulder replacement in patients with rheumatoid arthritis. Clin Orthop 1999 ; (366) : 39-45. 20093186
- S027) Wakitani S, et al. Evaluation of surgeries for rheumatoid shoulder based on the destruction pattern. J Rheumatol 1999 ; 26(1) : 41-6. 99114770
- S028) Wretenberg PF, et al. The Kessel total shoulder arthroplasty. A 13- to 16-year retrospective followup. Clin Orthop 1999 ; (365) : 100-3. 20093162
- S031) Allieu Y, et al. Long-term results of unconstrained Roper-Tuke total elbow arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. J Shoulder Elbow Surg 1998 ; 7(6) : 560-4. 99099867
- S034) Belt EA, et al. Destruction and reconstruction of hand joints in rheumatoid arthritis. A 20 year followup study. J Rheumatol 1998 ; 25(3) : 459-61. 98176942
- S035) Chantelot C, et al. [Radiographic course of 39 rheumatoid wrists after synovectomy and stabilization]. Chir Main 1998 ; 17(3) : 236-44. 20313355
- S040) Gill DR, et al. The Coonrad-Morrey total elbow arthroplasty in patients who have rheumatoid arthritis. A ten to fifteen-year follow-up study. J Bone Joint Surg [Am] 1998 ; 80(9) : 1327-35. 98430618
- S045) Kudo H. Non-constrained elbow arthroplasty for mutilans deformity in rheumatoid arthritis : a report of six cases. J Bone Joint Surg [Br] 1998 ; 80 (2) : 234-9. 98206527
- S046) Kuz JE, et al. Coronal transacromial osteotomy surgical approach for shoulder arthroplasty. Orthopedics 1998 ; 21(2) : 155-62. 98168109
- S047) McArthur PA, et al. A prospective randomized comparison of Sutter and Swanson silastic spacers. J Hand Surg [Br] 1998 ; 23(5) : 574-7. 99039037
- S051) Rozing PM, et al. Rotator cuff repair during shoulder arthroplasty in rheumatoid arthritis. J Arthroplasty 1998 ; 13(3) : 311-9. 98250525
- S052) Ryu J, et al. Risk factors and prophylactic tenosynovectomy for extensor 99039055

- tendon ruptures in the rheumatoid hand. *J Hand Surg [Br]* 1998 ; 23(5) : 658-61.
- S053) Sperling JW, et al. Neer hemiarthroplasty and Neer total shoulder arthroplasty in patients fifty years old or less. Long-term results . *J Bone Joint Surg [Am]* 1998 ; 80(4) : 464-73. 98222839
- S054) Teshima R, et al. Radial and lumbar bone mineral density after wrist synovectomy in rheumatoid arthritis. A minimum 2-year follow-up in 10 unilaterally operated patients. *Arch Orthop Trauma Surg* 1998 ; 118(1-2) : 78-80. 99050306
- S055) Verstreken F, et al. Results of the Kudo elbow prosthesis in patients with rheumatoid arthritis : a preliminary report. *Clin Rheumatol* 1998 ; 17(4) : 325-8. 98447012
- S056) Schmidt K, et al. [Therapy of rheumatoid destruction of the middle finger metacarpophalangeal joint with a Swanson silastic implant stabilized resection arthroplasty : comparative study of long and intermediate term results with and without implantation of titanium grommets]. *Z Rheumatol* 1997 ; 56(5) : 287-97. 98126530
- S061) Sneppen O, et al. Total shoulder replacement in rheumatoid arthritis : proximal migration and loosening. *J Shoulder Elbow Surg* 1996 ; 5(1) : 47-52. 97078518
- S062) Sollerman CJ, et al. Polyurethane versus silicone for endoprosthetic replacement of the metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1996 ; 30(2) : 145-50. 96412636
- S073) Meijers KA, et al. A synovectomy trial and the history of early knee synovitis in rheumatoid arthritis. A multicentre study. *Rheumatol Int* 1983 ; 3(4) : 161-6. 84146273
- S076) Arthritis and Rheumatism Council and British Orthopaedic Association. Controlled trial of synovectomy of knee and metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1976 ; 35(5) : 437-42. 77043713
- S085) Stewart MP, et al. Total shoulder replacement in rheumatoid disease : 7- to 13-year follow-up of 37 joints. *J Bone Joint Surg [Br]* 1997 ; 79(1) : 68-72. 97172364
- S086) Boyd AD Jr, et al. Total shoulder arthroplasty versus hemiarthroplasty. Indications for glenoid resurfacing. *J Arthroplasty* 1990 ; 5(4) : 329-36. 91147954
- S087) Ferlic DC, et al. Elbow synovectomy in rheumatoid arthritis. Long-term results. *Clin Orthop* 1987 ; (220) : 119-25. 87245151
- S088) Woods DA, et al. Surgery for rheumatoid arthritis of the elbow : a comparison of radial-head excision and synovectomy with total elbow replacement. *J Shoulder Elbow Surg* 1999 ; 8(4) : 291-5. 99401217
- S089) Gendi NS, et al. Synovectomy of the elbow and radial head excision in rheumatoid arthritis. Predictive factors and long-term outcome. *J Bone Joint Surg [Br]* 1997 ; 79(6) : 918-23. 98054053
- S090) Vahvanen V, et al. Results of elbow synovectomy in rheumatoid arthritis. *Arch Orthop Trauma Surg* 1991 ; 110(3) : 151-4. 91283320
- S091) Ljung P, et al. Interposition arthroplasty of the elbow with rheumatoid arthritis. *J Shoulder Elbow Surg* 1996 ; 5(2 Pt 1) : 81-5. 96302649
- S092) Gschwend N, et al. Long-term results of the GSB III elbow arthroplasty. *J Bone Joint Surg [Br]* 1999 ; 81(6) : 1005-12. 20081722

S093) Schemitsch EH, et al. Results of total elbow arthroplasty after excision of the radial head and synovectomy in patients who had rheumatoid arthritis. J Bone Joint Surg [Am] 1996 ; 78(10) : 1541-7.	97030641
S094) Ewald FC, et al. Capitellocondylar total elbow replacement in rheumatoid arthritis. Long-term results. J Bone Joint Surg [Am] 1993 ; 75(4) : 498-507.	93239749
S095) Poll RG, et al. Use of the Souter-Strathclyde total elbow prosthesis in patients who have rheumatoid arthritis. J Bone Joint Surg [Am] 1991 ; 73(8) : 1227-33.	91365784
S096) Flury MP, et al. Rheumatoid arthritis of the wrist. Classification related to the natural course. Clin Orthop 1999 ; (366) : 72-7.	20093190
S097) Ishikawa H, et al. Rheumatoid wrists treated with synovectomy of the extensor tendons and the wrist joint combined with a Darrach procedure. J Hand Surg [Am] 1992 ; 17(6) : 1109-17.	93056292
S098) Doets HC, et al. A procedure for stabilising and preserving mobility in the arthritic wrist. J Bone Joint Surg [Br] 1999 ; 81(6) : 1013-6.	20081723
S099) Della Santa D, et al. Radiological evolution of the rheumatoid wrist after radio-lunate arthrodesis. J Hand Surg [Br] 1995 ; 20(2) : 146-54.	95318583
S100) Rittmeister M, et al. [Radio-lunar Mannerfelt arthrodesis in rheumatoid arthritis]. Handchir Mikrochir Plast Chir 1999 ; 31(4) : 266-73.	99411417
S101) Barbier O, et al. Long-term functional results of wrist arthrodesis in rheumatoid arthritis. J Hand Surg [Br] 1999 ; 24(1) : 27-31.	99204874
S102) Kobus RJ, et al. Wrist arthrodesis for treatment of rheumatoid arthritis. J Hand Surg [Am] 1990 ; 15(4) : 541-6.	90338686
S103) Gellman H, et al. Total wrist arthroplasty in rheumatoid arthritis. A long-term clinical review. Clin Orthop 1997 ; (342) : 71-6.	97453907
S104) Cobb TK, et al. Biaxial total-wrist arthroplasty. J Hand Surg [Am] 1996 ; 21 (6) : 1011-21.	97124112
S105) Jolly SL, et al. Swanson silicone arthroplasty of the wrist in rheumatoid arthritis : a long-term follow-up. J Hand Surg [Am] 1992 ; 17(1) : 142-9.	92166315
S106) Moore JR, et al. Tendon ruptures in the rheumatoid hand : analysis of treatment and functional results in 60 patients. J Hand Surg [Am] 1987 ; 12 (1) : 9-14.	87110472
S107) Ertel AN, et al. Flexor tendon ruptures in patients with rheumatoid arthritis. J Hand Surg [Am] 1988 ; 13(6) : 860-6.	89140214
S108) de Jager LT, et al. The A1 pulley in rheumatoid flexor tenosynovectomy. To retain or divide? J Hand Surg [Br] 1994 ; 19(2) : 202-4.	94284697
S109) Tolat AR, et al. Flexor tenosynovectomy and tenolysis in longstanding rheumatoid arthritis. J Hand Surg [Br] 1996 ; 21(4) : 538-43.	97009444
S110) Terrono A, et al. Boutonnière rheumatoid thumb deformity. J Hand Surg [Am] 1990 ; 15(6) : 999-1003.	91100729
S111) Stern PJ, et al. Tension band arthrodesis of small joints in the hand. J Hand Surg [Am] 1993 ; 18(2) : 194-7.	93217150
S112) Jennings CD, et al. Convex condylar arthroplasty of the basal joint of the thumb : failure under load. J Hand Surg [Am] 1990 ; 15(4) : 573-81.	90338692
S113) Kirschenbaum D, et al. Arthroplasty of the metacarpophalangeal joints with use	93123325

- of silicone-rubber implants in patients who have rheumatoid arthritis. Long-term results. *J Bone Joint Surg [Am]* 1993 ; 75(1) : 3-12.
- S114) Swanson AB, et al. Use of grommets for flexible implant resection arthroplasty of the metacarpophalangeal joint. *Clin Orthop* 1997 ; (342) : 22-33. 97453900
- S115) Wood VE, et al. Soft tissue metacarpophalangeal reconstruction for treatment of rheumatoid hand deformity. *J Hand Surg [Am]* 1989 ; 14(2 Pt 1) : 163-74. 89198374
- 8-1) Joseph PD. Miscellaneous Nontraumatic Disorder. *Campbell's Operative Orthopedics* 9th ed. Mosby-Year Book, Inc. USA, 1998, p787-856.
- 8-2) Rymaszewski LA, et al. Long-term effects of excision of the radial head in rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg [Br]* 1984 ; 66 : 109-13. 84111725
- 8-3) Linclau LA, et al. Synovectomy of the elbow in rheumatoid arthritis. *Acta Orthop Scand* 1983 ; 54 : 935-7. 84149733
- 8-4) Eichenblat M, et al. Synovectomy of the elbow in rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg [Am]* 1982 ; 64(7) : 1074-8. 83007394
- 8-5) Copeland SA, et al. Synovectomy of the elbow in rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg [Br]* 1979 ; 61(1) : 69-73. 79130546
- 8-6) Brumfield RH, et al. Synovectomy of the elbow in rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg [Am]* 1985 ; 67(1) : 16-20. 85105101
- 8-7) Tulp NJA, et al. Synovectomy of the elbow in rheumatoid arthritis. Long-term results. *J Bone Joint Surg [Br]* 1989 ; 71(4) : 664-6. 89359468
- 8-8) Osterman AL, et al. Correction of arthritic deformities of the hand. A textbook of Rheumatology 13th ed. Williams & Wilkins Co. USA, 1997, p873-898. 8842714
- 8-9) Shapiro JS. The wrist in rheumatoid arthritis. *Hand Clin* 1996 ; 12(3) : 477-98.
- 8-10) Thirupathi RG, et al. Dorsal wrist synovectomy in rheumatoid arthritis--a long-term study. *J Hand Surg [Am]* 1983 ; 8(6) : 848-56. 6643959
- 8-11) Jensen CM. Synovectomy with resection of the distal ulna in rheumatoid arthritis of the wrist. *Acta Orthop Scand* 1983 ; 54(5) : 754-9. 6670495
- 8-12) Adolfsson L, et al. Arthroscopic synovectomy of the rheumatoid wrist. A 3.8 year follow-up. *J Hand Surg[Br]* 1997 ; 22(6) : 711-3. 67113
- 8-13) Namba H. [Clinical results of synovectomy for rheumatoid wrist compared with the opposite side] Japanese. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1981 ; 55(6) : 527-41. 7310202
- 8-14) Ochi T, et al. Effect of early synovectomy on the course of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991 ; 18(12) : 1794-8. 1795314
- 8-15) Allieu Y, et al. [Long-term results of surgical synovectomies of the rheumatoid wrists. Apropos of 60 cases] French. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1989 ; 75(3) : 172-8. 2799008
- 8-16) Vahvanen V. et al. Synovectomy of the wrist in rheumatoid arthritis and related diseases. A follow-up study of 97 consecutive cases. *Arch Orthop Trauma Surg* 1984 ; 102(4) : 230-7. 6712423
- 8-17) Ryu J. [Surgery of rheumatoid arthritis] Japanese. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1992 ; 66 (5) : 560-72. 1506751
- 8-18) Arthritis Foundation Committee on Evaluation of Synovectomy. Multicenter 857803

- evaluation of synovectomy in the treatment of rheumatoid arthritis. Report of results at the end of three years. *Arthritis Rheum* 1977 ; 20(3) : 765-71.
- 8-19) McEwen C. Multicenter evaluation of synovectomy in the treatment of rheumatoid arthritis. Reports of results at the end of five years. *J Rheumatol* 1988 ; 15(5) : 765-9. 3050081
- 8-20) Joseph PD. Miscellaneous Nontraumatic Disorder. *Campbell's Operative Orthopedics* 9th ed. Mosby-Year Book, Inc. USA, 1998, p787-856.
- 8-21) Vainio K. [Synovectomy for the treatment of progressive chronic polyarthritis] German. *Munch Med Wochenschr* 1969 ; 111(39) : 1973-8. 5394417
- 8-22) Clayton ML, et al. Surgery of the shoulder in rheumatoid arthritis. A report of nineteen patients. *Clin Orthop* 1975 ; 106 : 166-74. 1126071
- 8-23) Petersson CJ. Shoulder surgery in rheumatoid arthritis. *Acta Orthop Scand* 1986 ; 57(3) : 222-6. 3739661
- 8-24) Pahle JA, et al. Shoulder synovectomy. *Ann Chir Gynaecol Suppl* 1985 ; 198 : 37-39. 3863513