

原著

慢性関節リウマチに対するミノサイクリンの有用性の検討

岡山大学第三内科

川中紀邦 山村昌弘 橋本洋夫

岡本英之 守田吉孝 河島昌典

相田哲史 岡本草 槇野博史

('98.4.30受付,'98.10.8受理)

要旨=慢性関節リウマチ(RA)患者に対するミノサイクリンの抗リウマチ剤としての有効性及び安全性について検討した。対象は過去3種類以上の抗リウマチ剤に対して無効、あるいは副作用のため治療抵抗性となったRA患者で、活動性の高い15症例である。方法はミノサイクリン錠100mgを1日2回、経口投与した。治療効果は投与開始後6ヵ月におけるランスバリー活動性指数により判定した。結果として、ランスバリー活動性指数が50%以上改善した著効例は2症例(13%),20%以上改善した有効例は6症例(40%)であった。また、副作用出現例を3症例経験した。有効以上の症例(53%)においては、効果の発現を1ヵ月後より認め、比較的早期に効果が出現した。副作用は消化器症状、眩暈など比較的軽度なものであり、2症例は投与量の減量、1症例は投与の中止により速やかに回復し、可逆性のものであった。有効以上の全例において1年以上効果が持続しており、他の抗リウマチ剤と同様に比較的長期の効果が期待できると考えられた。以上より、ミノサイクリンはその有効性・安全性の両面より抗リウマチ剤として有用な薬剤であると考えられた。

はじめに

慢性関節リウマチ(rheumatoid arthritis,以下RA)の治療は現在、早期より疾患修飾性抗リウマチ剤(disease modifying anti-rheumatic drug,以下DMARD)を中心とした薬物療法により積極的に治療されるようになってきた。しかしながら、DMARDはresponderとnon-responderが存在し、かつ両者を識別する方法がないこと、重篤な副作用が発現する可能性があること、長期投与により臨床効果の減弱が認められることなどの問題点がある。したがって、RAの病因に応じた治療が確立されていない現時点では、一つでも多くの使用可能な抗リウマチ剤が必要である。近年欧米において、活動期RAに対してミノサイクリンが有効であるとの報告が散見されるようになってきた[1-6]。また、この薬剤の大きな特徴として、他のDMARDと比較すると副作用が少なく、極めて安全性

が高いことが報告されている。ミノサイクリンは、元来静菌作用を持つ抗生物質として開発されたが、抗菌作用の他に薬物自身に抗炎症作用を有することが明らかにされた。*in vitro*においては、RAにおける重要な種々の炎症過程を阻害する効果を有することから、その抗リウマチ剤としての効果が期待されている。今回われわれは、数々の抗リウマチ剤に対して無効、効果減弱、あるいは副作用のために中止となった既往を持ち、いわゆる治療抵抗性で、また現在なおいぜんとして活動性の高いIRA患者を対象としてミノサイクリンの経口投与を行い、その抗リウマチ剤としての有効性及び安全性を検討したので報告する。

対象と方法

1. 対象症例

1987年アメリカリウマチ協会(ACR)の改訂分類基準にてRAと診断された症例で、本試験開始時点で発症後1年以上経過しており、過去3種類以上のDMARDを継続投与されたがいぜんとして高い活動性を示す15症例を対象とした。活動性の定義として

<Keywords> disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD):
Lansbury articular index: minocycline: rheumatoid arthritis

表1 患者背景

性別	男3例/女12例		
年齢(mean ± SD)	58.3 ± 13.3歳		
罹病期間(mean ± SD)	12.2 ± 7.1年		
病期分類(Stage)	I	2例(13%)	II 0例(0%)
		7例(47%)	IV 6例(40%)
機能障害度(class)	1	2例(13%)	2 10例(67%)
	3	3例(20%)	4 0例(0%)
ステロイド剤併用例	14例		
抗リウマチ剤併用例	D-ペニシラミン 2例		
	メトトレキセート 2例		
	注射金剤 1例		
	ブシラミン 1例		
過去の抗リウマチ剤の使用数	9種類	1例	
	7種類	1例	
	6種類	4例	
	5種類	2例	
	4種類	3例	
	3種類	4例	
過去の抗リウマチ剤の使用種類	注射金剤	13例	
	D-ペニシラミン	12例	
	ブシラミン	12例	
	サラゾスルファピリジソン	12例	
	メトトレキセート	10例	
	経口金剤	6例	
	ロベンザリット	3例	
	ミゾリピン	2例	
	シクロファスファミド	2例	
	アクトリット	1例	
	アザチオプリン	1例	

CRPが1.0mg/dl以上、腫脹関節を3関節以上有することとした。なお、各症例には試験開始前に担当医師が十分なインフォームドコンセントを行った。症例の背景因子を表1に示す。また、下記の患者は対象から除外することにした。

- (1) 副腎皮質ホルモン剤の使用量が本試験開始以前1ヵ月以内に変更のあった症例
- (2) 本試験開始以前3ヵ月以内に抗リウマチ剤の種類や使用量に変更のあった症例
- (3) 感染症を有している症例

2. 試験方法

ミノサイクリン100mg錠を1回1錠, 1日2回, 朝, 夕食後に投与した。副作用を認めた場合には原則とし

て中止としたが、軽症の場合は減量し投与を継続した

3. 評価項目および評価時期

評価項目としては、朝のこわばりの持続時間、握力、活動性関節点数、血沈値より算出したランスバリー活動性指数、その他CRP、リウマトイド因子、血小板、およびヘモグロビン値を用いた。それぞれを投与開始時、その後は1ヵ月毎に6ヵ月後まで評価した。解析はWilcoxon signed-ranks testを採用した。

4. 評価方法

投与6ヵ月の時点においてランスバリー活動性指数が50%以上の改善を認めた症例を著効例、20%以上改善を認めた症例を有効例、改善度が20%未満の症例を無効例とした。

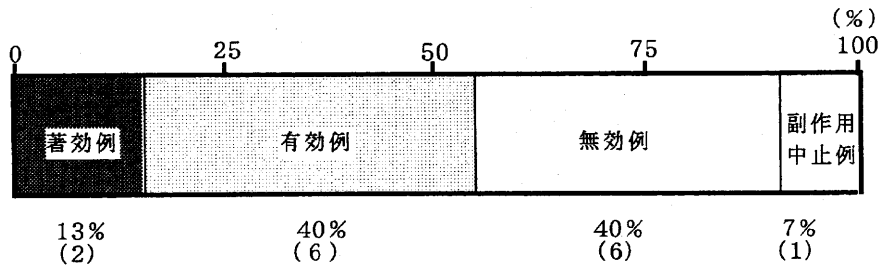


図1 最終改善度

結 果

1. ミノサイクリンの効果

6ヵ月以上継続投与され、臨床評価が可能であった症例は、14例(93%)であった。1例(7%)は、副作用の発現のため1ヵ月未満で投与中止された。ランスバリー活動性指標が50%以上低下した著効例は15例中2例(13%), 20%以上低下した有効例は6例(40%), 20%未満の無効例は6例(40%)であった。著効・有効例は全体の53%であった(図1)。

なお、著効・有効例における臨床症状・所見・検査成績の推移を検討した。

1) 朝のこわばりの持続時間と握力の推移(図2a, b)

朝のこわばりの持続時間は、ミノサイクリン投与前と比較し、改善傾向を認めたものの有意差は認めなかった(投与前 31.8 ± 24.4 分 投与後 22.4 ± 22.3 分)。また、握力は全経過を通じてほとんど変化を認めなかった(192.9 ± 26.9 mmHg 194.6 ± 30.0 mmHg)。

2) 活動性関節点数の推移(図2c)

ミノサイクリン投与投与前の活動性関節点数は 61.3 ± 14.4 点であったが、投与2ヵ月目より有意な改善を示し($t < 0.05$)、投与6ヵ月目においては 23.0 ± 8.4 点と著明に改善した。

3) 赤沈値の推移(図2d)

赤沈値はミノサイクリン投与前では、平均 43.4 ± 1.1 mm/hであった。投与開始1ヵ月目より有意な改善を示し($t < 0.05$)、投与3ヵ月目には 21.4 ± 3.4 mm/hと改善し、以後低値は持続した。

4) ランスバリー活動性指数の推移(図2e)

以上の4項目より算出したランスバリー活動性指数は投与2ヵ月目より有意な改善を示した($t < 0.05$)。

5) CRP,血小板,リウマトイド因子,およびヘモグロビン値の推移(図3)

ミノサイクリン投与開始時のCRPの平均値は 3.5 ± 0.9 mg/dlであった。投与開始1ヵ月目より有意に減少し($t < 0.05$)、投与4ヵ月目においては平均値は 0.7 ± 0.2 mg/dlと改善を示した。また、血小板(31.9 ± 2.5 万/ μ l 24.6 ± 1.6 万/ μ l)は投与1ヵ月目より有意に低下した($t < 0.05$)。しかし、リウマトイド因子(88.8 ± 23.2 IU/ml 71.5 ± 31.3 IU/ml)、ヘモグロビン値(12.2 ± 0.79 d/l 12.5 ± 0.59 d/l)は有意な改善を認めなかった。

2. 副作用

副作用のため1ヵ月未満に投与を中止せざるを得なかった症例は15例中1例で全体の約7%であった。また他の2例では副作用を認めたが使用量の減量にて症状が速やかに改善し、投与継続が可能であった。副作用の内訳としては、消化華症状が最も多く、悪心を認めた症例が2例、上腹部痛と眩暈を認めた症例が1例あった。そのうち、上腹部痛と眩暈を認めた症例はミノサイクリンの投与を中止した。いずれの症状もミノサイクリンの中止、減量により速やかに消失した。また、副作用の発現はミノサイクリン投与開始2週間以内の比較的早期に発現する傾向があった。今回、対象となった15例のうち8例は1年以上の長期継続投与となっているが、肝障害、腎障害、皮疹、間質性肺炎などの発現は認めてはいない。

3. 著効症例の提示

症例:24歳, 女性(RA:stage , c1ass2)
既往症, 家族歴:特記すべきことなし。

現病歴:平成6年4月より両手指関節などの多発性関節痛と朝のこわばりが出現し, RAと診断された。日常生活の障害が増悪したため, 同年7月当院に紹介入院となった。少量のプレドニゾロン(5mg/day)と注射金剤を開始されたが無効のため, 同年9月にプシラ

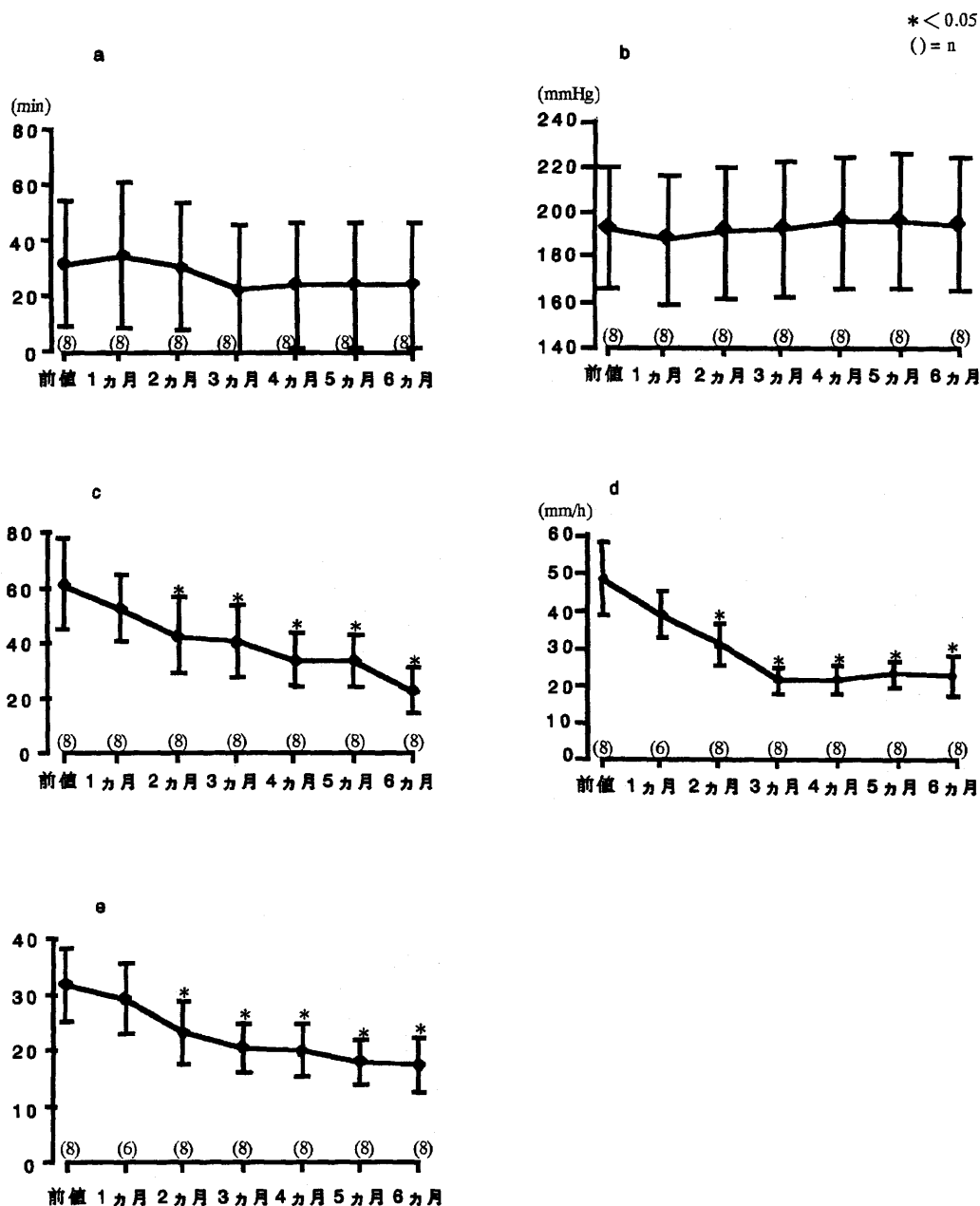


図 2 各種パラメーターの推移1

a:朝のこわばりの持続時間 b:握力 c:ランスバリー関節点数 d:赤血球沈降速度
e:ランスバリー活動性指数

ミンが開始され、同年10月に退院した。外来においてプレドニゾロン(7.5mg/day)が増量されたが臨床的改善を認めないため、ブシラミンを無効と判断し、平成7年2月にはサラゾスルファピリジン、同年12月にはD.ベニシラミンが投与された。しかしながら、臨床症状の改善を認めなかったため、ミノサイクリンの投与が検討された。

ミノサイクリン投与前現症:朝のこわばり持続時間60分。握力;右146mmHg。左154mmHg。右第m指PIP関節、両肘関節の腫脹、両手関節・左膝関節・両足関節に腫脹と落痛を認めた。リ缶マトイド結節なし。ミノサイクリン投与前検査成績:血沈82mm/hr。血算は、赤血球413万/mm³、

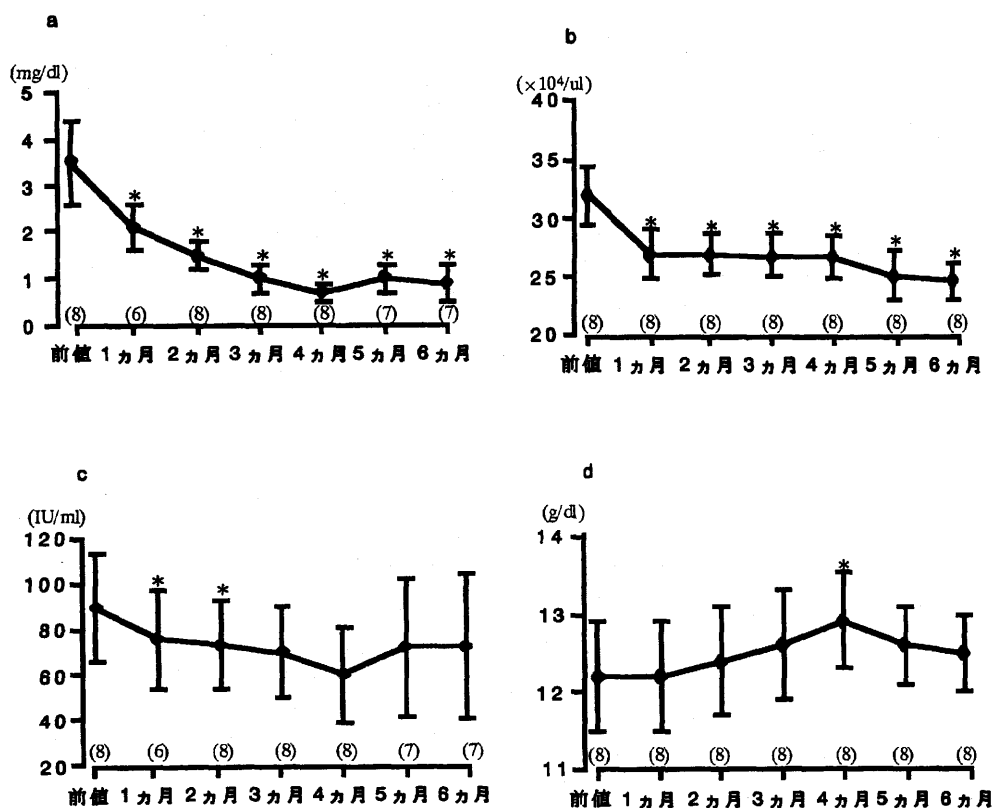


図 3 各種パラメーターの推移2

a:血清CRP値 b:血小板 c:リウマトイド因子 d:ヘモグロビン

Ht34.2%, Hb11.49/dlと小球性低色素性貧血を認めた。白血球8600/mm³、血小板27.5万/mm³と正常であった。血沈は82mm/hと亢進していた。生化学検査では、肝障害、腎障害ともに認めなかった。血清学的には、CRP9.2mg/dlと顕著な上昇を認め、リウマトイド因子157.7mg/ml、抗核抗体<20、IgG 2256.4mg/dl、IgA 418.2mg/dl、IgM 319.7mg/dlであった。検尿、便潜血異常なし。

両手関節単純X線写真上では軽度の関節列隙の狭小化を認めるが、骨のびらん、骨破壊像は認めなかった。

臨床経過:

平成8年9月より疼痛・腫脹関節数の増加、日常生活動作の障害を認め、炎症反応等の臨床検査成績の増悪を認めたため、D-ペニシラミンにミノサイクリン200mgの追加・併用療法を開始した(図4)。投与開始1ヵ月目より炎症反応の改善を認め、投与開始3ヵ月目においてはCRP陰性、血沈16mm/hr、リウマトイド因子測定感度以下と、臨床検査成績の著しい改善を

認めた。臨床症状においても投与開始3ヵ月目から疼痛・腫脹関節数の減少、朝のこわばりの持続時間の消失、握力の増強(左右101mmHg以上)を認めた。ミノサイクリン投与3ヵ月目よりプレドニゾロンを漸減、さらにD-ペニシラミンロキソプロフェンを中止したが、その後も経過良好であるためプレドニゾロンも中止し、現在、ミノサイクリンのみの単独投与で寛解が持続されている。

考 察

ミノサイクリンは、その静菌作用より従来から抗生物質として使用されてきたが、近年、基本骨格としてのテトラサイクリン環構造に由来する抗炎症作用を有することが注目されるようになった⁷⁾。RAに対しての抗炎症作用、抗リウマチ作用に関しては、他のDMARDと同様に必ずしも明確にはされてないが、コラゲナーゼ産生抑制⁸⁾、活性化酸素除去・産生抑制^{9・10)}、リンパ球増殖抑制¹¹⁻¹⁴⁾、多核白血球遊走能・貧食能抑制¹⁵⁻¹⁷⁾、ホスホリパーゼA2活性化抑制¹⁸⁾、TNF-産

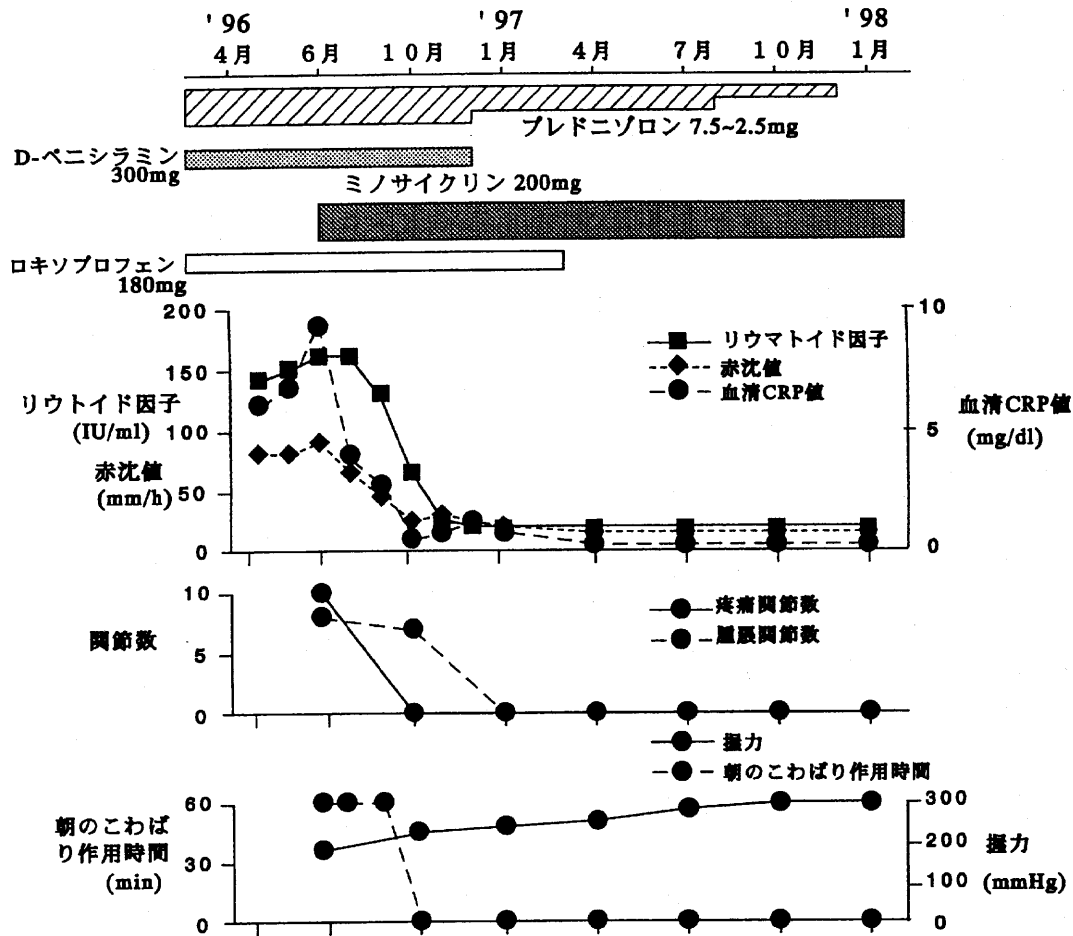


図 4 臨床経過

生抑制¹⁹⁾などの生物学的活性が関与しているものと推察されている。

RAに対するミノサイクリン療法は、当時RAがマイコプラズマなどの細菌感染が関与するとの病因論に基づいて、1959年にその効果が最初に報告されている²⁰⁾。しかしながら、1971年にSkimerら²¹⁾によるプラセボとのdouble-blind studyによりその有効性が否定されて以来、RAに対する治療薬としては使用されていなかった。しかし近年、その抗炎症作用が注目されるようになりRAに対するミノサイクリンの有用性が再評価されるようになった。1980年後半より欧米においてミノサイクリンの有効性を示す報告がみられるようになったが¹⁻⁶⁾、なかでもTn1cyら¹⁾によるRA患者219例を対象としたプラセボとのdouble-blind studyはその有用性を明らかに示す報告である。以上の臨床試験の結果を総合すると、約50%

の症例に有効性が認められており、1年以上の効果の持続が得られている¹⁻⁴⁾。さらに副作用については、消化器症状、めまい、耳鳴りといった前庭障害などの臨床的には比較的軽度のものが多く、投与中止の原因となる重篤な副作用は極めて少ないことが明らかにされている¹⁻⁴⁾。また、O'De11ら²⁾は、発症早期RAに対してミノサイクリンを試み、約65%と高い有効率を認めることから、抗リウマチ剤の第一選択薬としての有用性をも提案している。われわれは、以上の欧米の報告例をもとに、本邦において初めてミノサイクリンがDMARD多剤低抗性となったRA患者に有用な薬剤であるかを検討した。

RAに対するミノサイクリンの有効量の設定については、Greenwa1dら⁸⁾はRA症例における *in vitro* の検討と滑膜組織を用いた *in vitro* の検討から、ミノサイクリン100mg以上の経口投与によりRA滑膜にお

けるコラゲナーゼ活性を抑制しうることを証明している。その後のBreedveldら5)による臨床試験において、RAに対するミノサイクリンの1日投与量は200～400mgの投与量が有効量と報告されている。また、Kloopenburgら6)により、効果、副作用の出現率には明らかな容量依存性を認めないことが示されている。われわれは、従来の報告において最も頻用されている用量である200mg/dayにて治療を行った。

本試験ではミノサイクリンの有効症例において、RAの有用な活動性指標であるCRPや血沈値が投与開始1ヵ月後より有意な改善を示し、効果の発現は比較的早期に現れた。今回他のDMARDとの比較検討は行っていないが、ランスバリー活動性指数の改善が20%以上の著効・有効例は53%を占め、従来のDMARDの有効性の報告と比較してほぼ同様なものであると思われる²²⁾。しかし、赤沈、CRPが改善を認めたにもかかわらず朝のこわばりの持続時間、握力が改善しなかった。このことは、著効・有効例8例のstage別での内訳をみるとstage 3(3例)およびstage 4(3例)の臨床病期の進行した不可逆性の関節障害を持つ患者が大多数を占めるため、疾患活動性の低下が握力や朝のこわばりの作用時間などの機能的な改善に反映されなかった可能性が考えられた。実際、Stage 3の著効例では、朝のこわばりの持続時間1握力ともに改善を認めている。今回の対象症例は、過去数々のDMARDに対し治療低抗性を示した症例であったため、平均罹病期間12.2年、病期ではstage 3が多く、比較的進行したRA患者が大部分を占めていた。欧米においては、O'Dellら2)の報告に代表されるようにミノサイクリンは軽度または早期のRAに対しては高い有効性を示すと報告は多いが、われわれの結果は軽度かつ早期の症例に限定されずに有効であることを示している。また、欧米における従来の報告は、規模も大きくミノサイクリンの抗リウマチ剤としての有用性を示すには十分なデータであるが、慢性期RA患者を対象にした検討においても、われわれのように3剤以上の抗リウマチ剤を使用した患者を対象したものはない。提示した症例は、注射金剤、プシラミン、サラゾスルファピリジン、D-ペニシラミンなどのとくに本邦における代表的な抗リウマチ剤に低抗性を示したが、ミノサイクリンが著明に効果を現し、寛解した症例である。本症例ではD-ペニシラミンとの追加・併用の形でミノサイクリンの投与を開始したが、その有効性は、

臨床経過よりD-ペニシラミンとの併用療法よりむしろ、ミノサイクリン単独によるものと結論された。

したがって、ミノサイクリンは欧米人ならびに日本人においても抗リウマチ剤として有効であり、本邦においては多くの抗リウマチ剤に低抗性となった、いわゆる多剤抵抗性RA症例にも使用する価値のある薬剤であると思われる。なお、今回のわれわれの検討では、症例数が少なく、Stage分類とミノサイクリンの有効性との統計学な関連を見出すことはできなかった。しかし、O'Dellら2)は、発症1年以内のRA患者にミノサイクリンを投与し65%と高い有効性が得られたことを報告していることから、Stageの進行していない早期RA患者でより高い有効性を期待できる可能性があると思われる。今回の患者背景の検討では有意差を認めなかったが著効・有効例では無効例よりも年齢がやや低く、罹病期間が短い傾向にあった。

RAなどの慢性疾患の治療においては、その薬剤の有効率、作用継続率、および副作用出現率が重要である。今回のわれわれの日本人に対する使用経験において、その有効性は欧米の報告とほぼ同様であり、著効・有効例8例においては一年以上効果持続していることから、作用継続性も十分であると考えられる。とくに問題となる副作用に関しては、消化器症状、眩暈を認めたが、いずれも軽症であり、ミノサイクリンの中止、減量により速やかに回復する可逆性のもので、高い安全性を示していた。

以上のことより、ミノサイクリンは抗リウマチ剤として試みる価値のある薬剤であると思われた。さらに安全性が高く、従来の抗リウマチ剤とは異なった作用機序も期待されることから、他の抗リウマチ剤との併用療法としての使用も可能な薬剤であると思われる。

結 論

1. 過去3種類以上の抗リウマチ剤に対して無効、効果不十分副作用にて中止となった治療抵抗性の慢性関節リウマチ患者15症例を対象として、ミノサイクリンの有効性、安全性の検討を行った。
2. 有効率は53%で、有効であった8例では他の抗リウマチ剤と同様に臨床症状、臨床検査成績の改善を認めた。
3. 副作用出現例を3例認めたが、消化器症状、眩暈など、いずれも軽症で投薬の減量、中止にて速やかに回復した。
4. 投与継続1年以上の8症例においては、効果の減

弱は認めていない。

5. 以上より、ミノサイクリンは日本人RA患者に対しても抗リウマチ剤として有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Tilley BC, Alarcon GS, Hays SP et al: Minocycline in rheumatoid arthritis: a 48-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 122:81-89, 1995
- 2) O'Dell JR, Haire CE, Palmer W et al: Treatment of early rheumatoid arthritis with minocycline or placebo: result of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 40:217-225, 1997
- 3) Langevitz P, Bank I, Zemer D et al: Treatment of resistant rheumatoid arthritis with minocycline: an open study. *J Rheumatol* 19:1502-1504, 1992
- 4) Kloppenburg M, Breedveld FC, Terwiel JC et al: Minocycline in active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 37:629-636, 1994
- 5) Breedveld FC, Dukmans BAC, Mattie H et al: Minocycline treatment for rheumatoid arthritis: an open finding study. *J Rheumatol* 17:43-46, 1990
- 6) Kloppenburg M, Mattie H, Douwes N et al: Minocycline in the treatment of rheumatoid arthritis: relationship of serum concentrations to efficacy. *J Rheumatol* 22:611-616, 1995
- 7) 大畑恵之, 橋本隆: ミノサイクリン. *皮膚臨床* 38(8):1287-1290, 1996
- 8) Greenwald RA, Goloub LM, Lavietes B et al: Tetracyclines inhibit human synovial collagenase in vivo and in vitro. *J Rheumatol* 14:28-32, 1987
- 9) van Barr HM, van de Kerkhof PC, Mier PI et al: Tetracyclines are potent scavengers of the superoxide radical [Letter]. *Br J Dermatol* 117:131-132, 1987
- 10) Wasil M, Halliwell B, Moorhouse CP et al: Scavenging of hypochlorous acid by tetracycline? *Biochem Pharmacol* 37:775-778, 1988
- 11) Thong YH, Tumbull L: Inhibition of mitogen-induced human lymphocyte proliferative responses by tetracycline analogues. *Clin Exp Immunol* 35:443-446, 1979
- 12) Ingham E, Tumbull L, Keamey JN: The effects of minocycline and tetracycline on the mitotic response of human peripheral blood lymphocytes. *J Immunol* 27:607-617, 1991
- 13) Van den Bogert C, Kroon AM: Effects of oxytetracycline on in vivo proliferation and differentiation of erythroid and lymphoid cells in the rat. *Clin Exp Immunol* 50:327-335, 1982
- 14) Sewell KL, Breedveld FC, O'Brien J et al: The effect of minocycline in rat models of inflammatory arthritis: correlation of arthritis suppression with enhanced T cell calcium flux. *Cell Immunol* 167:195-204, 1996
- 15) Nartin RR, Warr GA, Couch RB et al: Effects of tetracycline on leukotaxis. *J Infect Dis* 34:110-116, 1974
- 16) Forsgren A, Schmelting D, Quie PG et al: Effects of tetracycline on phagocytic function of human leukocytes. *J Infect Dis* 35:443-446, 1979
- 17) Gabler WL, Creamer HR: Suppression of human neutrophil functions by tetracyclines. *J Periodont Res* 26:52-58, 1991
- 18) Pruzanski W, Greenwald RA, Street IP et al: Inhibition of enzymatic activity of phospholipase A₂ by minocycline and doxycycline. *Biochem Pharmacol* 44:1165-1170, 1992
- 19) Kloppenburg M, Brinkman BMN, de Rooij-Dijk HH et al: The tetracycline derivative minocycline differentially affects cytokine production by monocytes and T lymphocytes. *Antimicrob Agents Chemother* 40:934-940, 1996
- 20) Brown TM, Bush SW, Felts WR et al: Long-term illness: Management of the chronically ill patient. pp93-125, WB Saunders, Philadelphia, 1959
- 21) Skimer M, Cathcart ES, Mills JA et al: Tetracycline in the treatment of rheumatoid arthritis: a double blind controlled study. *Arthritis Rheum* 14:727-732, 1971
- 22) Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF: The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 33:1449-1461, 1990

Abstract-----

An Evaluation of Efficacy of Minocycline as an Anti-rheumatic Drug in Patients with Active and Refractory Rheumatoid Arthritis

Norikuni KAWANAKA, Masahiro YAMAMURA, Hiroo HASHIMOTO, Hideyuki OKAMOTO, Yoshitaka

MORITA, Masanori KAWASHIMA, Tetsushi AITA, Akira OKAMOTO and Hirofumi MAKINO

Department of Medicine , Okayama University Medical School, Okayama-city

The efficacy and safety of minocycline was investigated in Japanese patients with rheumatoid arthritis(RA) who had already received more than three disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Minocycline was administered at 100 mg twice a day to fifteen patients with active RA. The drug efficacy was evaluated by the clinical variables including the number of painful and/or swollen joints, the duration of morning stiffness, grip strength, the erythrocyte sedimentation rate, serum concentrations of C-reactive protein, and the titer of rheumatoid factor. Three patients experienced adverse effects such as dizziness and abdominal pain or discomfort, but only one patient with abdominal pain and dizziness was discontinued. Fourteen RA patients, who had taken minocycline for at least 6 months, were subjected to the clinical evaluation. Among them, 8 patients (54%) showed a significant improvement of clinical variables for disease activity, beginning even at 4 weeks of the therapy. The continued effects were observed in 8 patients with over 1 year-minocycline therapy. Intriguingly, an active patient with a history of multiple DMARDs-resistancy showed a marked favorable response to this drug. The present study indicates that minocycline may be an effective DMARD with highly safe performance for patients with active and refractory RA. This is the first demonstration of the benefit of minocycline in the Japanese patients.