

MTX増量の実際の効果

亀田 秀人 慶應義塾大学医学部 リウマチ内科
(2013年 第14回博多リウマチセミナー)

関節リウマチ (RA) 治療においてアンカードラッグとされるメトトレキサート (MTX) の我が国における投与量の上限が2011年2月に週8 mg から16 mg となった。そこで欧米におけるMTX承認の歴史を概観しつつ、我々のMTX治療を総括してみる。

1. 欧米におけるRAに対するMTX療法の歴史と我々のMTX療法

1) 欧米 (表1)

乾癬、乾癬性関節炎、RA患者らに葉酸拮抗薬であるアミノプテリンが投与され、有効であったが副作用も見られたことが1951年に報告された¹⁾。しかし、当時はコルチゾン (副腎皮質ステロイド) の有効性と副作用に対する注目が大きく、その後の検証はあまり進展しなかった。1971年には乾癬の細胞周期と副作用軽減を考慮したMTXの12時間毎、週7.5 mg から15 mg への漸増投与が提唱された²⁾。翌年にはRA治療にも転用され、現在のMTX療法の基礎となった。

その後も抗癌剤としての認識が強く、一部のリウマチ医の間で小規模に用いられた結果が報告されているに過ぎなかったが、1985年によく2つのRCTが報告されるに至った。1つは189例のRA患者を対象とした多施設共同の二重盲検無作為化比較試験であり、寛解は認めなかったがプラセボに比較して有意に優れた有効性を示した³⁾。しかし約3分の1の患者が肝障害などの副作用で試験を中断された。もう1つは35例を対象とした二重盲検無作為化クロスオーバー試験であり、実薬群は最初の6週でMTXを週7.5 mgを投与され、その後の6週では15 mgまで増量可能であった⁴⁾。プラセボ群も12週以降は実薬群と交代する形で同様の治療を受けた。人種差を考慮しなければ、現在の我が国のMTX治療が30年前のものとして欧米人の目には映るであろう。

RAに対するMTX療法の歴史

1951年	Ps, PsA, RA患者にaminopterin投与
1971年	Psに対する12時間毎の週3回投与、週7.5 mgから15 mgへの漸増法が提唱され、翌年RAにも転用
1985年	RCTでRAにおける有効性が確立
1988年	FDA承認
1989年	週15 mgを超える高用量の有用性が報告

(表1 欧米でのRAに対するMTX療法の歴史)

当科におけるRAに対するMTX療法

1990~1999年	週5 mgより開始、効果と副作用を見て毎月2.5 mgずつ増量 (最大で週15 mgまで)
1999~2011年	週6 mgより開始、効果と副作用を見てまず週8 mgへ増量、その後必要なら毎月2.5 mgずつ増量 (最大で週15~20 mgまで)
現在	週6~8 mgより開始、効果と副作用を見て毎月2~4 mgずつ増量 (最大で週16 mgまで)

(表2 当科におけるRAに対するMTX療法)

2) 当科 (表2)

一方、当科においては欧米の文献を参考に、1990年頃から難治症例に対しては積極的にMTX療法が行われていた。通常は週5 mgから開始し、約4週ごとに診察前検査を行いながら週2.5 mgずつ増量して、忍容性があり効果不十分であれば週15 mgまで増量していた。そのために、MTX承認前の臨床研究に見られるMTX平均

投与量は週 8~10 mg となっている (表 3)⁵⁾。そうした経験から、当科では MTX が RA 治療薬として承認された代わりに投与量の上限が週 8 mg に設定されても、増量を必要とする患者には従来の MTX 錠を追加、または全面的に変更することにより週 15~20 mg 程度まで使用していた。従って、週 16 mg までの使用が承認された現在に至るまで、MTX の投与法は開始量が僅かに増加していることを除いては、大きな変化はない。

1990年代の臨床研究
~ステロイド群と対照群における背景因子の比較~

	ステロイド群	対照群	検定
症例数	16	16	-
男:女	3:13	3:13	-
年齢(歳)	55.3±11.5	50.1±10.9	NS
RA発症より観察開始迄の期間(年)	1.9±1.8	2.6±2.6	NS
ステロイド平均投与量(mg/日)	5.0±2.1	-	-
MTX平均投与量(mg/週)	8.3±2.3	10.3±2.0	NS

(篠沢妙子ら. リウマチ 1998;38:14-22)

(表 3 1990 年代の当科臨床研究における MTX 投与量)

2. 週 8 mg までに限定した MTX 療法の有用性の限界

以前に、平均投与量週 7 mg であった MTX の治療成績をまとめてみた経験がある (表 4)。寛解は約 1 割にとどまり、関節所見と急性期炎症反応がともに 50% 以上改善した症例がさらに約 4 割であった⁶⁾。この成績は 1985 年の欧米の報告⁴⁾ とほぼ同等である。驚いたのは、寛解となった患者の約半数を男性が占めていたことであり (図 1)、少量 MTX 療法の有効性に男女差があることが明らかであった。従って RA 患者の約 8 割を占める女性が、少なくとも MTX をアンカードラッグとして治療する現状では、予後不良因子の 1 つとされることも理解される。

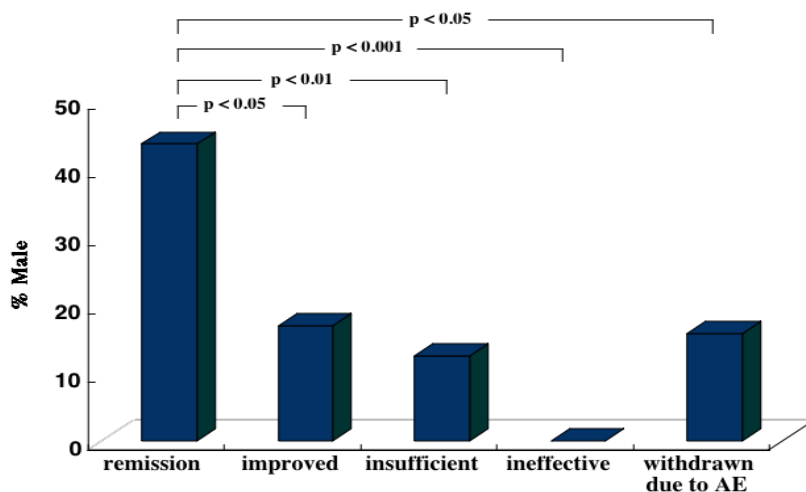
平均投与量週 7 mg での MTX 治療成績

	remission n=23 (10.6%)	improved n=89 (41.0%)	insufficient n=48 (22.1%)	ineffective n=19 (8.9%)	withdrawn due to AE n=38 (17.5%)
Age (year)	55	55	51	56	54
Disease duration (month)	70	107	88	64	133
Observation period after MTX (month)	31.2	31.5	25.8	35.6	41.2
No. of DMARDs used prior to MTX	1	2	1.5	2.6	2.3
Stage	2.1	3	2.7	2.8	2.9
Maximum MTX dosage (mg/week)	6.8	7	7.3	6.7	5.7
Maximum MTX dosage > 8 mg/week (%)	4.3	10.1	12.5	10.5	2.6
TJC	6	7.5	5.7	5.8	6.7
SJC	6.3	7.9	8	5.5	6.8
CRP (mg/dl)	3.2	5.7	3.7	4.6	5
RF (IU/ml)	294	281	389	122	301

(Kameda H, et al. Mod Rheumatol 2004)

(表 4 平均 MTX 投与量週 7 mg での RA 治療成績)

Male patients show better response to MTX than female



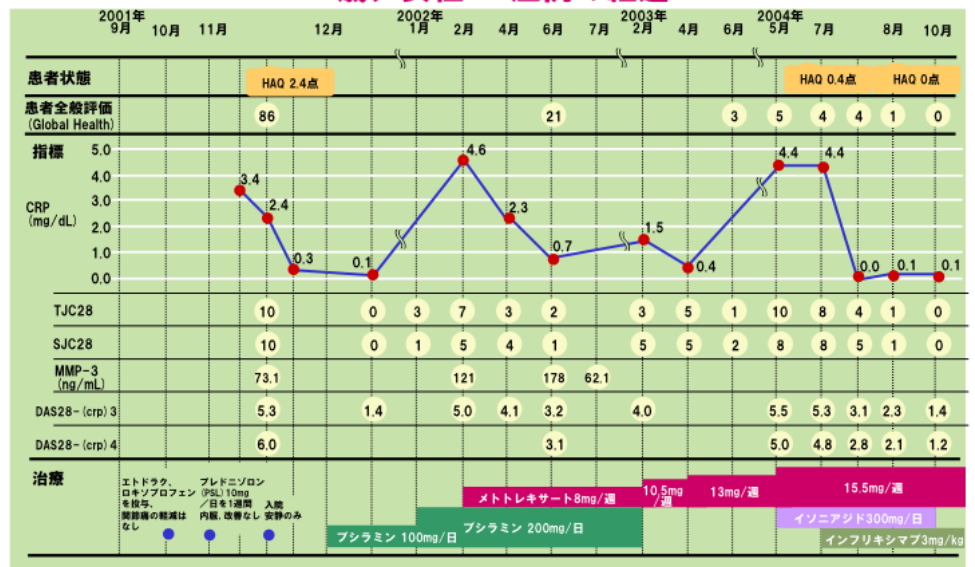
(Kameda H, et al. Mod Rheumatol 2004)

(図 1 平均 MTX 投与量週 7 mg での RA 治療成績にみられる性差)

3. 症例提示

図2の症例は2001年に初診の若年女性で、予後不良因子を複数有していた。発症時に高度の機能障害を示したために入院となったが、安静で改善したためにブシラミンが開始された。外来ですぐに再燃し、MTXを週8mgから開始、反応は一過性であり、週15.5mgまで漸増するもコントロール困難であったため、2004年にインフリキシマブが併用され、寛解した。BuSHIDO試験に登録され(ブシラミン非併用群)、インフリキシマブを中止するも2年間寛解を維持した。しかしその後MTXの減量で軽度再燃を認め、MTXの用量調節でコントロールされた。

24歳、女性RA症例の経過



(オンラインリウマチ、参天製薬提供を一部改変)

その後寛解持続したため、2007年2月の投与でinfiximabを中止し、以後も寛解を維持。ただし、MTXの減量によるminor flareはあった。

(図2) ブシラミンに不応、MTX増量による反応が一過性で、インフリキシマブを投与された例

4. MTX増量のスピードに関する考察

図2で示した症例の経過においては、MTX増量のスピードに一考を要する。確かにMTXは用量依存性の有害事象リスクが存在することから、漸増法となっている(表5)。そして、現在では増量は早ければ2~4週毎⁷⁾、遅くても4~8週毎となっている⁸⁾。

急速漸増法では、活動性の迅速なコントロールが可能となり、早期にMTX不応の判断が可能となるのが利点である(表6)。しかし漸増法の利点が軽減され、リスクが高まると考えられる。従って、個々の症例でリスクベネフィットバランスを考慮して増量のスピードを調節するのが一般的であろう。

MTXを漸増法で投与することの利点と欠点

利点

必要最低用量の投与による副作用の発現頻度や重篤度の低下

欠点

薬剤耐性獲得による無用な増量の可能性

(表5) MTX漸増法投与の利点と欠点

MTXを急速漸増法で投与することの利点と欠点

利点

活動性の迅速なコントロールが可能
早期(MTX開始3ヶ月後など)にMTX不応の判断

欠点

有害事象の頻度や重篤度の増大
各用量での有効性及び忍容性の判定が不適切

(表6) MTX急速漸増法投与の利点と欠点

5. 最近の MTX 投与の実際と治療成績

現在の MTX 投与法を表 7 に、実際の投与量分布を図 3 に示す。

MTX の初回投与量は我が国のガイドラインに準拠して週 4~8 mg とする (表 7)。主に患者が有するリスク要因を中心に考慮し、さらに活動性・重症度を加味して決定する。その後の増量は 4 週毎を原則とし、忍容性に問題なければ、効果がほとんど見られない場合に 4 mg の増量、ある程度の効果が見られた場合は 2 mg の増量を目安とする。患者のリスク要因 (言い換えれば患者の capacity) から設定した最大投与量 (一般的には初回投与量の 2 倍) までの到達は 2~4 ヶ月を目安とする。重症度や反応性に応じて生物学的製剤の併用を最初あるいは途中から患者と相談しながら、さらなる追加スクリーニングも平行して進める。

最近 4 年間の治療成績は施設が変わっても同様であり、臨床的寛解率は 60%前後、MTX は約 70%の RA 患者に平均週 9 mg で投与しており、投与患者の 30-40%が週 8 mg 超の投与となっている (表 8、図 3)。葉酸は週 8 mg 以内でリスク因子のない患者を除いて、ほぼ全例に投与している。生物学的製剤の使用は約 35%である。ブシラミン (BUC) やサラゾスルファピリジン (SSZ) も MTX と併用または単独でしばしば用いている。副腎皮質ステロイドを RA の関節炎に投与することは稀であり、併用率はほとんど紹介時の長期併用率を意味し、減少傾向が見られる。

まとめ

RA に対する MTX 療法は、我が国でも施設によっては 1990 年代に既に確立しており、週 8~10 mg の投与を中心に患者の活動性、重症度とリスク要因に応じた適切な使い分けを行うことが大切である。

MTXの開始時投与量と増量

リスク(-) 8 mg/week (30-40%)
 リスク(+) 6 mg/week (55-65%)
 リスク(+++) 4 mg/week (約5%) で開始

開始1ヶ月後にno response → 1.5倍(4 mgの増量)

Responseあるも不十分、効果減弱 → 2 mgの増量

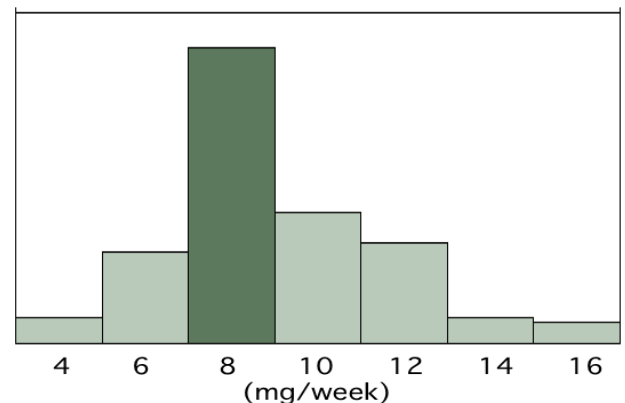
有害事象がなければ、患者capacityから設定した最大投与量 (16 mg/week以下)まで、2-4ヶ月で増量

同時に生物学的製剤の提示や、他の低分子DMARDの併用も考慮

生物学的製剤併用開始のタイミングは、
 MTX開始時のRA自体のリスクとMTX反応性を勘案して判断

(表 7 MTX の開始時投与量と増量)

MTX投与量の分布



(図 3 MTX 投与量の分布)

外来治療成績

	2008 (Saitama)	2012 (Keio)
Number of patients	229	191
Remission	59.4 %	64.9 %
MTX users	69.0 %	71.7 %
MTX dose	8.6 mg/week	9.0 mg/week
MTX > 8 mg/week	25.3 %	40.1 %
Folic acid	84.8 %	97.1 %
BUC	8.7 %	10.5 %
SSZ	3.1 %	6.8 %
GC	37.1 %	16.8 %
Biologics	34.9 %	36.1 %

(表 8 最近 4 年間の外来治療成績)

文献

- 1) Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci* 1951;221:176-182.
- 2) Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol* 1971;103:33-38.
- 3) Williams HJ et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1985;28:721-730.
- 4) Weinblatt ME et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985;312:818-822.
- 5) 篠沢妙子 他. 慢性関節リウマチ (RA) におけるメトトレキサート (MTX) とステロイド薬併用療法による関節破壊抑制効果の検討. *リウマチ* 1998;38:14-22.
- 6) Kameda H et al. Factors predicting the response to low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: a better response in male patients. *Mod Rheumatol* 2004;14:442-446.
- 7) Visser K et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1086-1093.
- 8) 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会 編. 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン 2011 年版. 21-22.