サルコイドーシス治療におけるメトトレキサートの位置づけ

山口哲生

【要旨】

MTXは、一般に“steroid sparing effect”があるとされ、副腎皮質ステロイドホルモン薬と併用して用いることは海外では多く行われているが単剤での有効性は明らかではない。また、ステロイドとの併用で効果があるといわれても「明らかなevidence」とは言い難く、それゆえ日本ではあまり用いられておらず、またガイドラインにも掲載されない。これは、サルコイドーシスの多様性（個人における臨床経過の違いの幅が大きいこと）と自然改善があるために薬剤の効果判定が行いづらいことにも起因しているだろう。とはいえ、有効率は低いが、臨床の現場では「これは確かにMTXが有効であった」といえる症例がある。十分な注意と同意のもとにサルコイドーシスの治療に用いてもよい薬剤であると思える。

〔日サ会誌 2012; 32: 83-84〕

キーワード：サルコイドーシス，治療，メトトレキサート，代替治療，免疫抑制剤

How Should We Use Methotrexate for the Treatment of Sarcoidosis?

Tetsuo Yamaguchi

Keywords: sarcoidosis, treatment, methotrexate, alternative therapy, cytotoxic agent

はじめに

20年以上も前、京都のサルコイドーシスをめぐる症例検討会で全身性、難治性の一例を呈示したときに、参加者のProf. G. Rizzatoから“Yamaguchi, why don't you use methotrexate?”といわれたことがある。MTXは、わが国では関節リウマチの治療薬として広く用いられているが、サルコイドーシスに関してはあまり使用されていない。欧米では、とくに難治性のサルコイドーシスに対して広く用いられているようである。

今回の発表では、著者の経験にもとづいて、サルコイドーシス治療におけるMTXの可能性について述べた。

1. MTX単剤の有効性

MTXは、一般に“steroid sparing effect”があるとされ、副腎皮質ステロイドホルモン薬（以下ステロイド）と併用して用いることはすすめられているが、単剤でどの程度有効であるかは明らかにされていない。サルコイドーシスという自然寛解のある疾病において、どのような条件があれば、「その薬が有効であった」といえるかは判断が難しいのである。加えて、なにをもって「有効」と判定するかその判定基準も定まっていない。ひとつの臓器症状がよくなりながらも、他の臓器障害が出現することもある。仮に、同じような病態を有するサルコイドーシス患者を2群に分けて、片方にMTXのみを投与し、もう片方にプラセボを投与するという方法を考えてみる。MTX

JR東京総合病院 呼吸器内科

Department of Respiratory Medicine, Japan Railway Tokyo General Hospital

著者連絡先：山口哲生（やまぐち てつお）

〒151-8528 東京都渋谷区代々木2-1-3

JR東京総合病院 呼吸器内科

E-mail: tetsuo-yamaguchi@jreast.co.jp

の有効率が高ければこれで有効性は証明される可能性は高いが、残念ながらそれほど有効率は高くない。Baughmanの手法のように、「ステロイドとの併用療法ではMTXを併用したほうがステロイドを早く減量できる」とすることをわが国でも行うことが望まれるが、いずれにしてもサルコイドーシスの結果の判定は本症の「多様性」ゆえに単純ではなく、多数の患者集積が必要で、少なくとも医師主導研究では難しいだろう。

またBaughmanは、MTXの使用量は10-25 mg/週としているが、副作用が多く、数年の投与になると肝機能障害はほぼ必発である。わが国では、日本リウマチ学会からMTXの適正使用に関する診療ガイドラインが公表されており、わが国でサルコイドーシスに対して用いる場合にはRAの治療に準じて使用されるべきである。それに則ると、MTXは原則一週間あたり6-7.5 mgで投与され、RAでは16 mg/週まで増量可とされている。わが国のサルコイドーシスに対する投与量は最大で8-10 mg/週くらいとすべきであろう。Baughmanは、上記の量（10-25 mg/週）で6ヵ月経過をみて判断するとしているが、かなりの量になるためか、有効率は高い。

著者らは、MTXの単独治療で肺野病変や表在リンパ節とBHLが改善した例を報告した（日サ会誌2010; 30: 9-13）。また、今回の発表では、MTXの投与で眼の症状とBHLが改善した例、何年もの経過で改善しなかった皮膚病変がMTXの投与で改善した例を報告した。

2. 心臓以外の臓器で、MTXの治療効果

MTX、またはAZA（アザチオプリン）を単独で使用するか、あるいはすでにステロイド治療中の例では、ステロイドの量は変えずに、これに上乗せしてMTX、AZAの単剤での効果をみた。MTXの投与量は5-7.5 mg/週、AZAは50-100 mg/日である。臨床所見、画像所見が「明らかに改善した例を有効」と判定し、それ以外を無効とした。患者背景は、男/女=26/29。治療開始年齢は27-75歳、中央値47歳。治療は、MTX単剤投与が28例、ステロイドに上乗せ治療が27例であった。3ヵ月以上内服ができた52例で評価すると、いずれかの臓器病変が改善したものは、52例中10例（19.2%）であった。臓器別有効率は、筋肉2/6（33.3%）と最も高く、皮膚の有効率が18.2%、表在リンパ節12.5%、などであり、肺病変、眼病変の有効率は少なかった。有効性確認までの期間は、2ヵ月から12ヵ月であった。MTXの副作用は、55例中20

例（36.3%）に認められた（男7/女13）。肝機能障害が13例（23.6%）と最も高く、消化器症状、脱毛、白血球減少などがそれについて発現したが、いずれの副作用も軽微で減量または中止で改善し、多くは再開できた。

3. 心臓病変におけるMTXの治療効果

心臓病変に対しては、1995年から2009年までの心臓サルコイド病変でMTXを使用した31症例について検討した。ステロイド+MTX（SM）群は15例、MTX単剤（M）群は16例とほぼ同数である。全経過で、死亡はSM；2例（心不全1例、突然死1例）、M；0例、増悪はSM；1例、M；0例であり、MTX単剤でも、SM併用療法と比べてほぼ非劣性であると考えられた。

4. MTX以外のステロイド代替治療薬

これまでの著者の経験では、MTXが効かずに皮膚病変にAZAが著効した例、吸入ステロイドが肺野病変に有効であった例、ドキシサイクリンが著効した例、アジスロマイシンが筋肉サルコイドーシスに著効した例、バクタが有効であった例、などがある。

5. サルコイドーシス治療におけるMTXの位置づけ

多くの例でステロイド薬が有効であるのは論を待たないが、ステロイド治療忌避者が多く、また生命を脅かすほどの病態でなければステロイド忌避に従わざるをえないという現状がある。そこでステロイド代替薬の出番がある。

サルコイドーシスは不思議な病気である。多くの例にMTXを単独で使ったときに、とても有効な症例もあれば、無効な例もある。これはAZAや吸入ステロイドなどでも同じ傾向であり、有効例はほぼ10-20%くらいである。なぜ、全例に有効であるわけではなく、稀に有効なのか、それも、MTX、AZA、MINO、DOXY、吸入ステロイド薬のすべてに同じような傾向があると著者は感じている。（もっともこの現象は、がんに対する抗がん剤治療でも同じ様相である。）

単剤では有効性は低いのは事実であるが、まれにステロイドを使用せずに著効を呈することもあるため、十分な説明のもとに、各種代替治療薬の単独治療、あるいはステロイドとの併用治療を行ってもよいと思われる。