

## CQ 7-1

## メトトレキサートは多発性硬化症治療に有効か

## 推奨

メトトレキサート (methotrexate ; MTX) は古くから診療に利用されている免疫抑制薬であるが、多発性硬化症 (multiple sclerosis ; MS) への治療として推奨するに足る十分な根拠はない。ほかに方法がなく試みる場合、従来、有効と報告された成績を十分に理解するべきであるし、長期間投与することで出現する肺線維症について、投与前に患者には十分な説明をするべきである (**グレード C1**)。

## 背景・目的

二重盲検ランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) では、進行型への投与では効果が認められていない。再発寛解型多発性硬化症 (relapsing-remitting multiple sclerosis ; RRMS) への効果が期待されたが、インターフェロン  $\beta$  (interferon- $\beta$  : IFN $\beta$ )-1a との併用療法の検討では、有意な追加効果は認められなかった。一部で軽度有効と思われる報告もあるので、今後、対象患者を限定するなどの検討が報告されるかもしれない。

## 解説・エビデンス

本剤は主に dihydrofolate reductase を阻害することによる強力な免疫抑制効果を示すだけでなく、抗炎症作用、免疫調節作用を有する薬剤で、古くから臨床で使用されているにもかかわらず、意外に MS での治療成績は乏しい。

最初の二重盲検試験は 1993 年に発表された。12 時間間隔で 2.5 mg ずつ 3 日間内服し、その後、週に 7.5 mg を合計 18 か月間投与し効果が検討された。進行型では効果がなかったが、9 例の再発寛解型 MS では 11 例のプラセボに対し、再発あるいは Kurtzke 総合障害度スケール (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke ; EDSS) が 1 点以上増悪した患者の割合でわずかだが有意差が認められた ( $p=0.05$ )<sup>1)</sup>。有害事象は、1 人の患者で脱毛と肝機能障害が認められたのみであった。

Goodkin らの二重盲検 RCT では、31 例 [7 例の一次性進行型多発性硬化症 (primary progressive multiple sclerosis ; PPMS) と 24 例の二次性進行型多発性硬化症 (secondary progressive multiple sclerosis ; SPMS)] に週に 7.5 mg を 24 か月間経口投与し、36 か月間

観察し、29例の対照群と比較した<sup>2)</sup>。

対照群との間で最も大きな差が認められたのは、治療中止の割合で、実薬群で良好な結果が得られた(51.6% vs 82.8%,  $p=0.011$ )。ただ、両群とも割合が高く、結果の評価に問題が残る。nine-hole peg test で測定した上肢機能でのみ対照群と有意差が出たが、ほかの上肢機能の指標である box 法や block 法では差がなかった。また、EDSS の進行や再発のない患者の割合でも差がなかった。再発率は報告されなかった。36 か月間、肺線維症を含む重篤な副作用は認められなかった。上気道感染症、尿路感染症、悪心、頭痛などの有害事象は対照群と差がなかった<sup>2)</sup>。同じグループは、その後、nine-hole peg test での良好な結果と脳 MRI の T2 病変容積減少とが相関することを報告した<sup>3)</sup>。

また、20例の進行型を対象として週に 7.5 mg 投与したオープン試験では、1年後にまだ治療中だったのは 15例で、うち 10例は不変か改善が認められ、これらのグループでは治療前の脳 MRI 所見と比較して不変であったという。これらの患者は治療前の EDSS が平均で 6 を超えており、通常の臨床試験では対象とならないような重症例に投与されていることは注目に値する<sup>4)</sup>。

IFN $\beta$ -1a 単独療法でも再発するか脳造影病変が出現した患者を対象に MTX (20 mg/週の内服)を追加して、追加の効果の有無が検討された(Avonex Combination Trial ; ACT)が、有意な効果は証明できなかった<sup>5)</sup>。

以上から、本剤の治療成績は芳しいとはいえず、積極的に推奨する根拠はない。

## 文献

- 1) Currier RD, Haerer AF, Meydreich EF. Low dose oral methotrexate treatment of multiple sclerosis : a pilot study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1993 ; 56(11) : 1217-1218.
- 2) Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, et al. Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. Ann Neurol. 1995 ; 37(1) : 30-40.
- 3) Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, et al. Low-dose oral methotrexate in chronic progressive multiple sclerosis : analyses of serial MRIs. Neurology. 1996 ; 47(5) : 1153-1157.
- 4) Lugaresi A, Caporale C, Farina D, et al. Low-dose oral methotrexate treatment in chronic progressive multiple sclerosis. Neurol Sci. 2001 ; 22(2) : 209-210.
- 5) Cohen JA, Imrey PB, Calabresi PA, et al ; ACT Investigators. Results of the Avonex Combination Trial (ACT) in relapsing-remitting MS. Neurology. 2009 ; 72(6) : 535-541.

## 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND "Methotrexate" [Mesh] AND 1983/01 : 2008/09[mhda]Limits : Humans, English, Japanese = 45 件

重要な文献をハンドサーチで追加した

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

多発性硬化症 AND (メトトレキサート or Methotrexate) AND (IDAT = 1983/1/1 : 2008/9/30) AND (LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) = 17 件

## CQ 7-2

## メトトレキサートにはどのような副作用があるか

## 回答

メトトレキサート (methotrexate ; MTX) では骨髄抑制, 肝・腎機能障害, 間質性肺炎, 肺線維症が出現しうることを十分に説明するべきである。免疫が抑制されることによる危険性を考慮しておかなければならない。

## 解説・エビデンス

MTX の多発性硬化症 (multiple sclerosis ; MS) への治療試験では有害事象の記載に乏しいが, 他疾患では多くの有害事象の報告があり, 本剤の代謝・排泄を十分に理解する必要がある。

胎児への影響, 授乳を介した乳児への影響は否定できないので禁忌であるし, 本剤投与中は生ワクチンの接種はするべきではない。骨髄抑制を増悪させるおそれがあるので骨髄抑制のある患者には禁忌である。有害事象が強く出る可能性のある肝・腎機能障害のある患者にも禁忌である。間質性肺炎や肺線維症などの肺障害およびその既往者, 感染症患者への投与は避けたほうがよい。骨髄抑制, 肝・腎機能障害, 間質性肺炎, 肺線維症のほか, 出血性腸炎, 感染症の増悪が知られており, リンパ増殖性疾患が出現する可能性もありえる。

非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs ; NSAIDs) との併用による本剤の腎からの排泄遅延による有害事象の増強など, 併用薬にも注意するべきである。

MS への治療試験では有害事象の記載に乏しく, 脱毛, 肝機能障害などが報告されている<sup>1)</sup>。

## 文献

- 1) Currier RD, Haerer AF, Meydreich EF. Low dose oral methotrexate treatment of multiple sclerosis : a pilot study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1993 ; 56(11) : 1217-1218.

## 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND "Methotrexate" [Mesh] AND 1983/01 : 2008/09[mhda]Limits : Humans, English, Japanese = 45 件

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

多発性硬化症 AND(メトトレキサート or Methotrexate) AND(IDAT = 1983/1/1 : 2008/9/30) AND(LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) = 17 件