

症例報告

若年性関節リウマチに対するメソトレキセート

(MTX) の血中動態と有効治療域の検討

東京女子医科大学 小児科学教室 (主任: 福山幸夫教授)

* 元 リウマチ痛風センター, 現 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

ムカヒラ キヨウコ イズミ タツロウ イマイズミ トモイチ
向平 暁子・泉 達郎・今泉 友一ウエハラ タカシ フクヤマ ユキオ ニシオカク スキ
上原 孝・福山 幸夫・西岡久寿樹*

(受付 平成5年6月25日)

緒 言

若年性関節リウマチ (juvenile rheumatoid arthritis; JRA) は小児の慢性炎症疾患で, 比較的前後は良好である。薬物治療としては, アスピリンを始めとする非ステロイド系抗炎症剤 (NSAIDs) を第一選択とし, D-ペニシラミン, ステロイド等が使用されているが, 難治例ではしばしばステロイドの離脱が困難となり, 種々の副作用を呈することがある。

メソトレキセート (MTX) は, 近年, 慢性関節リウマチ (RA) に対し広く有効性が認められつつあり, JRA に対しては1980年後半より投与報告が散見される¹⁾。しかし, 治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring; TDM) の観点より MTX 療法を検討した報告は少ない。

我々はステロイド依存性の難治性 JRA 患児に MTX を追加投与し, ステロイド減量を目的として臨床症状, 血中動態, 有効血中濃度, 必要量を検討したので報告する。

対象および方法

対象は, MTX 投与時 6歳10か月～11歳7か月 (平均9.0歳) の女児3例。MTX はアスピリンの血

中濃度が抗炎症作用を呈するとされる有効血中濃度域 (1.5～3.0mg/dl) にあることを確認後, MTX を追加投与した。家族本人の同意の元, MTX 経口投与前後10点を採血し Abbott-TDX 法により MTX の血中濃度を測定した。

結 果

3症例の JRA 発症年齢は6歳3か月～7歳6か月, 経過観察期間は3年5か月～4年0か月, 発症よりステロイド使用に至る期間は2か月～1年5か月であった。ステロイド投与量は0.1～2.0 mg/kg, ステロイド投与期間は1年3か月～3年1か月で, 満月様顔貌, 骨粗鬆症等のステロイド服用による副作用が全例で出現していた (表1)。

症例1 7歳9か月, 女児

6歳3か月時, 発熱, 両側足関節痛, 全身倦怠感で発症した全身型 JRA。アスピリンにて臨床症状軽快したが肝機能障害のため中止, 他の NSAIDs 使用するが効果なく, ステロイド1mg/kg/day 服用開始となる。発症後7か月, MTX 7.5 mg 週1回経口投与を開始するが, 腹痛, 軽度軟便出現したため同量を週2回分割投与したところ, 投与開始より5週目より発熱, 関節症状, 検査成

Kyoko MUKAHIRA, Tatsuro IZUMI, Tomoichi IMAIZUMI, Takashi UEHARA, Yukio FUKUYAMA [Department of Pediatrics (Director: Prof. Yukio FUKUYAMA), Tokyo Women's Medical College] and Kusuki NISHIOKA [Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical College, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine]: Pharmacokinetics and therapeutic range of methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis

表1 対象

Case No.	Age	Sex	Age of onset	Predonine	MTX	Serum level of Aspirin (mg/dl)	Dose (mg/kg)	Duration	Predonine adverse effects
1	7 y 9 m	F	6 y 3 m	0 y 3 m	0 y 6 m	4.7	0.5~1.0	1 y 3 m	osteoporosis moon face
2	9 y 8 m	F	7 y 1 m	0 y 2 m	1 y 5 m	3	0.3~1.0	2 y 4 m	osteoporosis moon face cataracta glaucoma
3	12 y 5 m	F	7 y 6 m	1 y 5 m	3 y 10 m	2.6	0.1~2.0	3 y 1 m	iatrogen Cushing syndrome moon face cataracta dwarfism(-3.1SD)

MTX : Methotrexate.

績上 CRP, 血沈等の炎症所見も改善している。

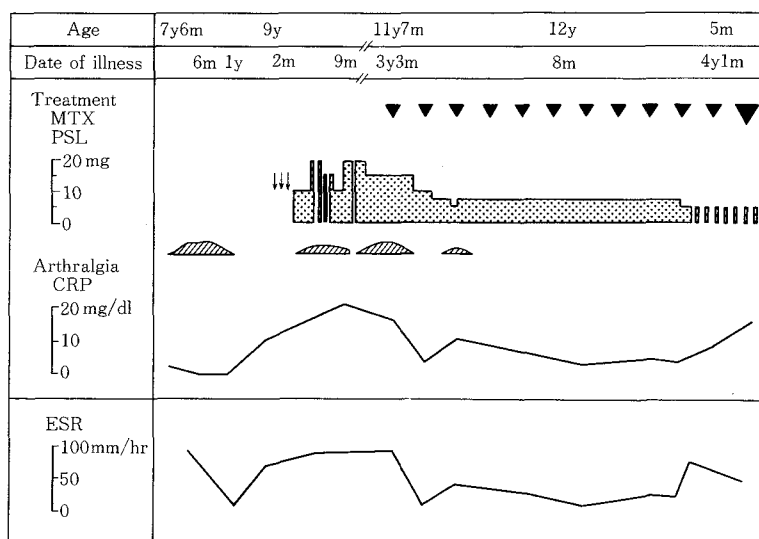
症例 2 9歳8カ月, 女児

7歳1カ月時, 発熱, 足関節痛および手関節痛で発症した全身型 JRA. 非常にアスピリン抵抗性で発症後2カ月でステロイド使用. その後ステロイド減量に伴い再燃, NSAIDsの追加投与と共にステロイド増量を繰り返した. その後金製剤も試みたが無効のため, 8歳6カ月時 MTX 5mg の週1回経口投与を使用開始したところ, 1カ月後頃より発熱, 関節症状, 炎症所見の改善を認めた. 9歳0カ月時, MTX 効果判定を含めたコントロールのため当科初診入院となった. MTX は 0.21mg/kg から0.5mg/kg まで増量したが, 臨床症状, 炎症所見共に改善認められず, ステロイド

減量は困難であった. その後ステロイド12.5mg (0.5mg/kg), MTX, アスピリンを使用したけどコントロールできず, 出血傾向, 肝機能障害のため一時 MTX 中止した. その後肝機能障害が再度出現し急激に増悪し, 劇症化し, 多臓器不全により死の転帰をとった.

症例 3 12歳5カ月, 女児 (図1)

7歳6カ月時, 足関節痛, 発熱, 朝のこわばりで発症した全身型 JRA. アスピリンを始めとする NSAIDs, 金, γ -グロブリン大量療法等各種薬物療法を試みたが, 再燃を繰り返し, 9歳0カ月時ステロイドパルス療法に引き続きステロイド服用を余儀なくされた. 11歳7カ月時当科を受診し入院, MTX 12.5mg (0.42mg/kg/week) 追加投与を開



MTX ; Methotrexate, PSL ; Prednisolone, CRP ; Creactive protein, ESR ; Erythrocyte sedimentation rate.

図1 臨床経過 (症例3)

始した。投与後関節炎、発熱等の臨床症状の改善、検査成績上CRP、血沈の改善が認められステロイドは0.5mg/kgから0.17mg/kgまで漸減が可能となり、退院した。その後経過良好でステロイドは2.5mg/kg隔日投与まで減量し、現在MTX投与開始後3年8カ月経過観察しているが、肝機能障害、肺線維症等の副作用は認められていない。

3症例各々に、MTX 12.5mg, 17.5mgを週1回経口投与し、TDX法により薬物動態を検討した。薬物動態的パラメータの算出においては2-コンパートメントモデルが適切であるといわれている¹⁾。図2は症例3にMTX 12.5, 17.5mgを投与した時のMTX血中濃度のpharmacokineticsである。最大薬物血中濃度Cmax、薬物血中濃度下

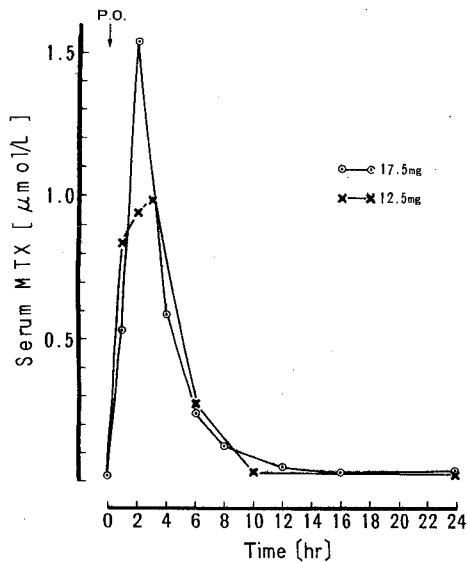


図2 MTXの薬理学的動態(症例3)

面積AUCは投与量に比例し、Tmax、分布相における薬物消失半減期T1/2 α 、排泄相における薬物消失半減期T1/2 β は、2用量間でほぼ同一であった。

3症例のpharmacokineticsデータを表2にまとめた。Tmaxは投与量にほぼ関係なく1.0~2.5時間で、速やかに血中濃度は最高血中濃度に達した。0.2, 0.67mg/kg投与時のCmaxは0.39~0.40 μ mol/L、投与量に比例して増加していた。AUCは全例投与量に比例して増加していた。T1/2 α は3例とも1から2時間で、T1/2 β は症例1, 3は10時間前後であったが、症例2のみ2~5時間と前者に比して短かった(表2)。

投与量とCmaxの関係は、 $Y = -0.1459 + 2.4705X$ 、相関係数0.996と高い相関が見られ、個人差はなかった(図3)。

投与量とAUCの関係は、 $Y = 22.576 + 3363.6$

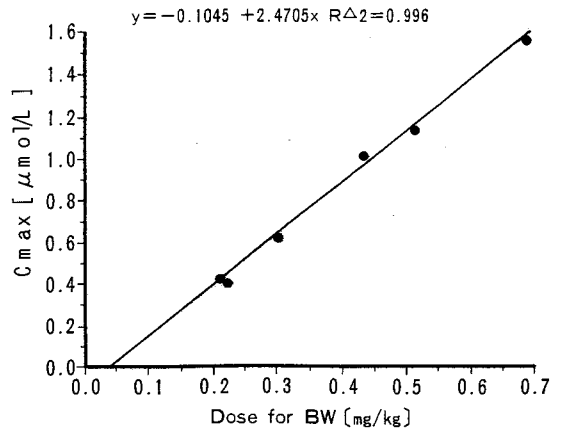


図3 Cmaxと投与量間の関係

表2 MTX服用患者の薬理学的動態

Case No.	Dose for BW (mg/kg)	Cmax (μ mol/l)	Tmax (hr)	T1/2 α (hr)	T1/2 β (hr)	[AUC] ₀₋₂₄ (μ g \cdot hr/ml)
1	0.20	0.40	2.5	1.22	10.66	736
2	0.21	0.39	2.0	0.89	2.31	786
	0.29	0.60	2.0	1.10	5.33	940
3	0.50	1.11	1.0	1.37	2.42	1,563
	0.42	0.99	2.0	1.40	10.5	1,438
	0.67	1.54	2.0	1.24	11.7	2,375

BW: body weight, AUC: area under the curve.

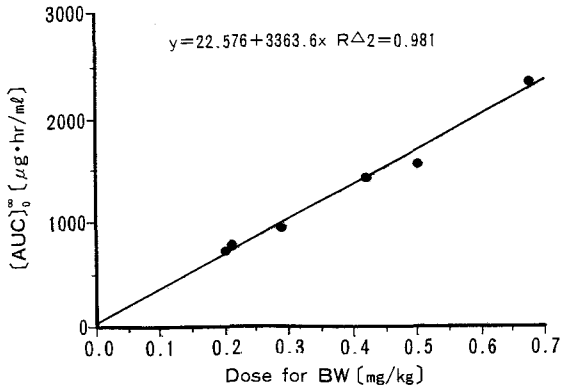


図4 (AUC)₀と投与量間の関係

X, 相関係数0.981と高い相関が見られ, 用量依存性にAUCの増加が得られた. すなわち, C_{max}, AUCは投与量に比例して増加していた(図4).

考 案

MTXは1951年Gubnerら²⁾により乾癬, RAに有効であったとする報告が初めてである. しかし副作用が強く, ようやく1980年代になってから, RAに対する低用量週1回経口投与方法が相次いで報告され始めた. 本邦においても, 難治性RAに対する低用量のMTX経口投与療法が近年盛んに報告されている.

JRAに対するMTX療法に関しては1986年, Truckenbrodtら³⁾は19人の重症JRA患者に平均10.5カ月MTXを使用し, 12人に著明な改善を認めたとする報告以来, Roseら⁴⁾, Wallaceら⁵⁾による報告がある. 1992年, 二重盲検試験において難治性JRA患者に週1回MTX経口投与の有効性が証明されている⁶⁾.

JRAに対するMTXの作用機序は十分に解明されていないが, 抗炎症作用, 免疫抑制作用の両方が考えられている. MTXは葉酸の誘導体であり, 共にきわめて類似した構造を持つため, MTXは葉酸の代謝を阻害する. 葉酸は, dihydrofolate reductase (DHFR)により還元されて, dihydrofolate (FH₂)を経て, tetrahydrofolate (FH₄)となるが, MTXはDHFRと強力に結合することにより, FH₄の産生を阻害する. FH₄はDNA・RNA合成に不可欠の物質であるが, MTXはこ

れらDNA, RNA代謝を阻害することにより細胞性, 液性免疫の抑制, および抗炎症作用をもつと考えられている.

JRAに対する薬物治療の中でMTXの位置付けとしては, NSAIDsで十分なコントロールが得られない例やステロイド依存性の難治例に対して試みられるべきsecondline drugと考える.

一方, MTXの投与量に対する一定の見解はなく, 薬理的動態に関する検討は少ない. Wallaceら⁵⁾はMTX投与後1時間の血中濃度が0.58 μmol/Lの時に効果があり, 24時間後の血中濃度が1 μmol/L以下であれば, 副作用の発生が少ないとしている⁵⁾. 我々の検討では, C_{max}が1.54 μmol/L以上の症例に軟便の副作用が認められたが, 0.39~1.11 μmol/Lの時は副作用は特に認められなかった.

MTX投与量と最大薬物血中濃度C_{max}, 薬物血中濃度下面積AUCは共に高い相関が得られ, 用量依存性にAUCの増加が得られたことより, 投与量の予測が可能と思われる. T_{max}, 分布相における薬物消失半減期T_{1/2α}, 排泄相における薬物消失半減期T_{1/2β}はほぼ同一であった. T_{1/2α}は3例とも1~2時間で, T_{1/2β}は症例1, 3は10時間前後であったが, 症例2のみ2~5時間と前者に比して短かった. T_{1/2β}はT_{1/2α}に比べて個体差が少なく, より安定な薬物動態学のパラメータといわれている⁷⁾が, T_{1/2β}, すなわち排泄速度が他の2例に比べて早いこととMTXの効果不良であったことは何らかの関係があると思われる.

MTXの副作用に関しては嘔気, 嘔吐, 胃部不快感, 下痢といった消化器症状が20%前後, GOT, GPT, トランスアミナーゼ等肝酵素の上昇も20%前後に認められる⁸⁾. また, MTXを3年間服用していた17歳のJRA患者に肝線維化を認めた報告⁹⁾もあり, その予測に関しては肝酵素のモニターでは不可能とする報告¹⁰⁾もあり議論が分かれている.

我々の検討では, 投与量0.5mg/kg, C_{max}1.54 μmol/Lを越えた症例に軟便を認めるほかは特になく, 肝障害, 骨髄抑制, 間質性肺炎等の副作用

はなかった。また MTX 0.2~0.67mg/kg で発熱、関節痛等の臨床症状の軽減が認められ、3例ともステロイドを減量することが可能であった。

結 語

MTX は NSAIDs の無効例のステロイド依存性の難治性 JRA に対して試みるべき治療法と考える。

文 献

- 1) 山岡 清, 谷川原祐介: マイコンによる薬物速度論入門. 南江堂, 東京 (1986)
- 2) Gubner R, August S, Ginsberg V: Therapeutic suppression of tissue reactivity: II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci* 22: 176-182, 1951
- 3) Truckenbrodt H, Hafner R: Methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis: A retrospective study. *Arthritis Rheum* 32: 801-807, 1986
- 4) Rose CD, Doughty RA: Pharmacological management of juvenile rheumatoid arthritis. *Drugs* 43: 849-863, 1992
- 5) Wallace CA, Sherry DD: Preliminary report of higher dose methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 19: 1604-1607, 1992
- 6) Giannini Eh, Brewer EJ, Kuzmina N et al: Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and the Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med* 326: 1043-1049, 1992
- 7) Greenblatt DJ, Shader RI: 臨床医のための薬物動態学. (福島和昭, 中村匡信 訳), 真興交易医書出版部, 東京 (1989)
- 8) 市川陽一, 篠沢妙子, 吉田 正ほか: 慢性関節リウマチにおけるメソトレキセート療法の問題点. *リウマチ* 31: 544-553, 1991
- 9) Keim D, Ragsdale C, Heidelberger K et al: Hepatic fibrosis with the use of methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 17: 846-848, 1990
- 10) Tugwell P, Bennett K, Gent M: Methotrexate in rheumatoid arthritis. Indications, contraindication, efficacy, and safety. *Ann Int Med* 107: 358-366, 1987