

メトトレキセート低用量パルス療法が奏効した 若年性関節リウマチの2例

新堀 哲也, 大竹 正俊, 北沢 博
吉田 弘和, 古賀 晋一郎, 黒澤 寛史
涌澤 圭介, 大沼 祥子, 高柳 勝
山本 克哉, 村田 祐二, 佐々木 卓*
黒羽根 郁夫**

はじめに

若年性関節リウマチ（以下 JRA）に対するメトトレキセート（以下 MTX）低容量パルス療法は 1986 年の Truckenbrodt ら¹⁾によりその有効性が報告されて以来、最近では、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) が無効の症例における第 2 選択薬として使用されている²⁾。

今回われわれはステロイド薬依存性の全身型 JRA 症例、およびアスピリン (以下 ASA) およびプレドニゾロン (以下 PSL) の投与にてもコントロール不良の全身型 JRA 症例の 2 例に MTX 低容量パルス療法を併用し、著効が得られたので報告する。

症 例

症例 1: 5 歳, 男児

主訴: 関節痛, 発熱

家族歴, 既往歴: 特記事項なし

現病歴: 2000 年 10 月初旬より左膝関節痛が持続, 10 月 17 日より発熱も出現し公立志津川病院小児科受診。10 月 23 日に同院に入院し, 抗生剤の投与を受けるも高熱および両膝関節痛が持続したため, 10 月 25 日に当科を紹介され入院となった。

入院時現症: 身長 111.4 cm, 体重 18.6 kg, 体表面積 0.76 m², 体温 36.8°C。顔色不良で肝を 2 cm 触知した。両膝関節はやや腫脹を認めるも熱感はない。認められなかった。

入院時検査所見 (表 1): 入院時, 赤沈値の亢進, CRP 値陽性, 低アルブミン血症, FDP 値上昇を認めた。

入院後経過 (図 1): 入院翌日より JRA 疑いとして ASA にて治療を開始したが, 改善は得られず, 11 月 1 日より全身型 JRA として PSL の投与を開始した。翌日より解熱が得られ著効を示したが, PSL の減量により再燃を 2 回きたしたため, 2001 年 2 月 1 日より MTX を 4 mg/week (5.3 mg/m²/week) にて開始した。しかし 2 月 6 日には赤沈値 118 mm/hr, CRP 14.5 mg/dl となり, メチルプレドニゾロン・パルス療法 (以下パルス療法) を施行し, さらに MTX および ASA を増量し改善が得られた。3 月 19 日に GOT 379 IU/l, GPT 1,193 IU/l と急激な肝機能障害が出現したため ASA を 2/3 量に減量し, 肝機能は改善したが CRP 値が再上昇した。PSL は増量せず, パルス療法を 1 クール施行し ASA および MTX を増量した。これにより赤沈値および CRP 値は正常化し, 4 月 18 日に退院とした。退院後, PSL を漸減したが, 5 月 22 日より CRP 値の上昇が認められたため, MTX を 12 mg/week, さらに 14 mg/week と漸増した。6 月 8 日より 6 月 20 日まで急性肺炎として入院したが, 退院後も CRP 値の軽

仙台市立病院小児科

*公立志津川病院小児科

**古川市立病院小児科

(現 東北厚生年金病院小児科)

表 1. 入院時検査所見 (症例 1)

WBC	9,600 / μ l	GOT	27 IU/l	IgG	1,200 mg/dl
RBC	423 $\times 10^4$ / μ l	GPT	17 IU/l	IgA	388 mg/dl
Hb	10.7 g/dl	LDH	421 IU/l	IgM	242 mg/dl
Ht	32.7 %	γ -GTP	12 IU/l	C3	152.0 mg/dl
Plt	54.2 $\times 10^4$ / μ l	TP	7.3 g/dl	C4	46.5 mg/dl
Stab	1 %	Alb	3.3 g/dl	CH50	52.4 U/ml
Seg	62 %	BUN	9 mg/dl	ANA	< $\times 20$
Eo	3 %	Cre	0.3 mg/dl	RF	< 10.3 IU/ml
Mo	9 %	Ferritin	60 ng/ml	ASO	< 13.4 IU/ml
Ly	24 %	PT	96.0 %	Bone marrow	
Aty Ly	1 %	APTT	41.4 sec	NCC	16.4 $\times 10^4$ / μ l
ESR	40 mm/hr	Fibg	597 mg/dl	Mgk	87.5 / μ l
CRP	8.32 mg/dl	AT III	106 %	No leukemic change	
		FDP	18.0 μ g/ml	M/E ratio	14.33

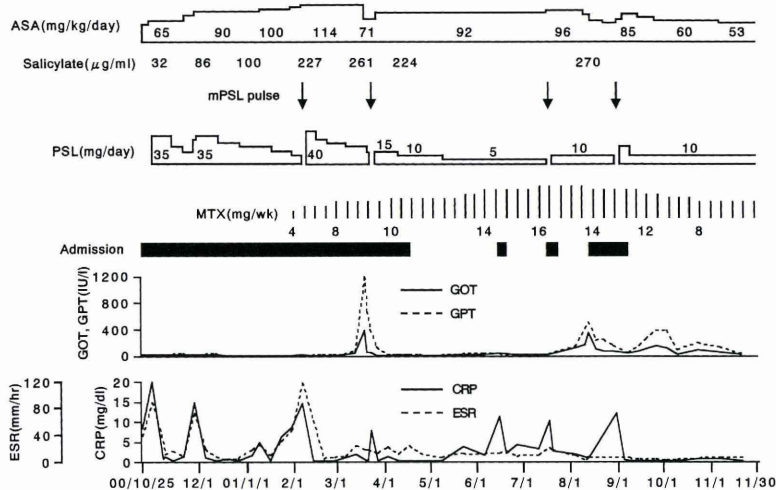


図 1. 臨床経過 (症例 1)

度上昇が持続したため、7月10日よりMTXを16 mg/week (17.2 mg/m²/week) に増量した。7月15日より微熱および頸部痛が出現、7月17日のCRP値は10.40 mg/dlに上昇したため、再燃として入院した。パルス療法を1クール行い改善が得られ、7月23日に退院した。退院後、肝機能障害が出現したため8月13日に入院し、ASAおよびMTXの減量を行った。しかし肝機能の改善とともに発熱の出現、CRP値の上昇が認められたためパルス療法を1クール施行し、ASAを増量して

9月7日退院とした。退院後、再び肝機能障害が出現したためASAおよびMTXを漸減したが炎症反応の悪化はみられず、肝機能も正常化し、11月30日現在、PSL 10 mg/day, ASA 57 mg/kg/day, MTX 9.2 mg/m²/week にて順調に経過している。

症例 2: 12 歳, 男児

主訴: 関節痛, 発熱

家族歴, 既往歴: 特記事項なし

現病歴: 2000 年 11 月中旬より右膝関節痛が出

現し、その後、左膝関節、頸部、上肢の疼痛も出現した。12月16日より発熱もあり、12月18日に古川市立病院小児科に入院した。JRAとしてASA、PSLの投与が行われたが改善なく、2001年1月15日に当科を紹介され入院となった。

入院時現症：身長146.4 cm、体重34 kg、体表面積1.18 m²、体温37.2℃。両肘関節の屈曲拘縮が著明であったが関節の腫脹は認められず、肝脾腫もなかった。

入院時検査所見(表2)：入院時、白血球増多、赤

沈値の亢進、CRP 値陽性、低アルブミン血症およびASO 値の上昇を認めた。リウマチ熱の可能性もあり、心電図、心エコー図を施行したが異常は認められなかった。

入院後経過(図2)：JRA ないしリウマチ熱としてASA およびPSL を増量して治療開始したが、夜間の著明な全身痛が持続した。ASA を漸増するも効果がなく、1月19日よりパルス療法を2クール施行し、関節痛は消失した。しかし、両肘関節の屈曲拘縮は持続し、1月27日では両肘関節

表2. 入院時検査所見(症例2)

WBC	18,900 / μ l	GOT	18 IU/l	IgG	1,800 mg/dl
RBC	399 $\times$ 10 ⁴ / μ l	GPT	34 IU/l	IgA	215 mg/dl
Hb	10.6 g/dl	LDH	184 IU/l	IgM	151 mg/dl
Ht	31.7 %	γ -GTP	53 IU/l	C3	177.0 mg/dl
Plt	48.1 $\times$ 10 ⁴ / μ l	TP	7.3 g/dl	C4	46.1 mg/dl
Stab	0 %	Alb	3.1 g/dl	CH50	54.0 U/ml
Seg	91 %	BUN	11 mg/dl	ANA	< $\times$ 20
Eo	0 %	Cre	0.3 mg/dl	RF	<10.3 IU/ml
Mo	4 %	Ferritin	112 ng/ml	ASO	2,690.0 IU/ml
Ly	5 %	PT	82.0 %	Bone marrow	
Aty Ly	0 %	APTT	43.0 sec		
ESR	107 mm/hr	Fibg	734 mg/dl	NCC	57.4 $\times$ 10 ⁴ / μ l
CRP	13.0 mg/dl	AT III	90 %	Mgk	256 / μ l
		FDP	9.7 μ g/ml	No leukemic change	
				M/E ratio	10.94

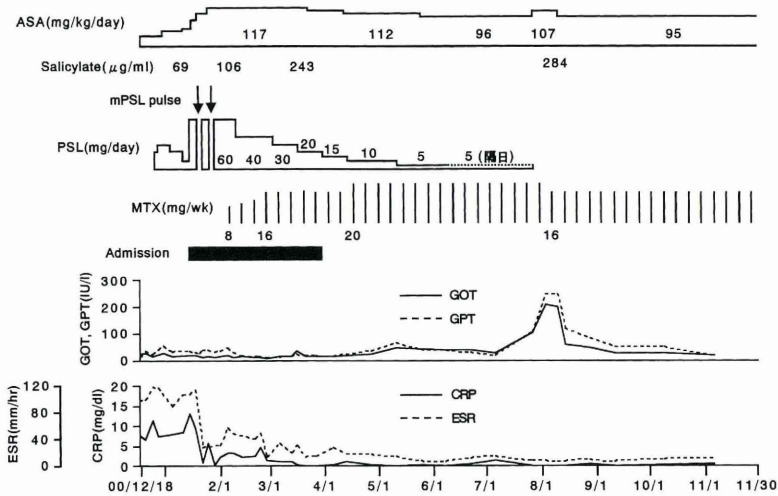


図2. 臨床経過(症例2)

は約 120 度までしか伸展できなかった。また歩行障害も持続し、炎症反応の改善も不十分のため、2 月 6 日より MTX を 8 mg/week (6.8 mg/m²/week) にて開始した。2 月 7 日には関節痛の消失が得られ、2 月 9 日よりリハビリを開始した。PSL は漸減し MTX を漸増したが炎症反応の正常化がなかなか得られず 2 月 23 日より MTX をさらに漸増し、3 月 21 日に CRP 値および赤沈値ははじめて正常化した。3 月 22 日には右肘関節はわずかに進展制限が認められる程度となり、平地での歩行もほぼ正常化し 3 月 30 日に退院した。退院後、PSL の漸減に伴い CRP 値の上昇を認めたため、MTX を 20 mg/week (14.9 mg/m²/week) に増量した。6 月 8 日より PSL を 5 mg 隔日投与に減量し、7 月 27 日で PSL は中止とした。しかし 7 月 27 日より肝機能障害が出現し 8 月 3 日にはさらに悪化した。PSL の減量中止に伴い 3 ヶ月間で 5 kg の体重減少があり、その結果の ASA の血中濃度の上昇に伴う肝機能障害と考え、ASA を 95 mg/kg/day に調整し、MTX も 12.2 mg/m²/week に減量した。その後肝機能は正常化し炎症反応もほぼ陰性に維持されている。

考 察

JRA に対する MTX 低容量パルス療法の適応としては、活動性の著しい関節炎、NSAIDs やステロイド薬無効例、ステロイド薬依存例、血管炎を伴う症例とされるが²⁾、横田ら³⁾は特に多関節型に対しては早期から MTX、ASA および PSL の多剤併用療法 (MAP 療法) の導入を行う step-down 方式を推奨している。

MTX の投与量は一般には 10~15 mg/m²/week で投与開始し、20 mg/m²/week まで増量可能とされている^{4,5)}。投与開始 2~3 週で効果が発現し²⁾、3 病型を統合した MTX 低容量パルス療法の有効率は 60~94% とされている⁶⁾。臨床的寛解の得られた後に MTX を中止する適切な時期は未だ不明であるが、再発を防ぐためには 1 年以上の投薬が必要であろうと報告されている⁴⁾。

MTX の副作用としては口内炎、胃腸障害、肝障害、腎障害、骨髄抑制、脱毛、皮膚炎、間質性肺

炎、肺線維症、易感染性、不妊・催奇形性、発癌性などが挙げられている²⁾。

MTX 低容量パルス療法の問題点として Rose ら⁷⁾は、効果が得られた場合の投与期間が不明であること、長期使用による肝障害、間質性肺炎、乏精子症、悪性腫瘍の発生の危険性が未解決であることをあげ、適応としては重症、長期間寛解状態が得られない症例、ステロイド依存性の症例あるいは急速進行例などに限るべきであるとしている。

著者らの報告例では MTX の初期投与量は 5~7 mg/m²/week であり、PSL 減量に伴う CRP 値の上昇を抑制するためには MTX 投与量を漸増し、最大投与量 15~17 mg/m²/week が必要であった。しかしいずれの症例も肝機能障害のため MTX 投与量を減量せざるを得ず、最終的に 9~12 mg/m²/week の投与量となった。症例 2 ではステロイド薬の離脱が可能となり、症例 1 では ASA の減量と PSL 少量投与でのコントロールが可能となっている。MTX をいつまで続けるべきか、ASA と MTX のいずれを先に中止すべきかなど不明な点も多く、今後の臨床経過をみながら検討していく予定である。

ま と め

- 1) ASA および PSL の投与にてもコントロール不良の全身型 JRA2 例に MTX 低容量パルス療法を併用し著効が得られた。
- 2) MTX 低容量パルス療法は難治性 JRA の治療に有効であるが、投与量、投与期間、長期的副作用など未解決の部分もあり、慎重な対応が必要である。

尚、本論文の要旨は第 191 回日本小児科学会宮城地方会 (2001 年 6 月、仙台市) において発表した。

文 献

- 1) Truckenbrodt H et al: Methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis: A retrospective study. *Arthritis Rheum* 29: 801-807, 1986
- 2) 藤川 敏 他: 若年性関節リウマチの最新の治

- 療. 小児科 **40**: 1409-1415, 1999
- 3) 横田俊平 他: 若年性関節リウマチに対する DMARDs 治療法の新展開—メトトレキセートを中心とする MAP 療法の試み—. 小児科 **36**: 271-281, 1995
 - 4) Lin YT et al: Efficacy and safety of methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. J Formos Med Assoc **99**: 623-629, 2000
 - 5) Woo P et al: Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. Arthritis Rheum **43**: 1849-1857, 2000
 - 6) 斎藤公幸 他: 若年性関節リウマチに対する methotrexate 低容量パルス療法. 小児科 **34** (臨時増刊号): 663-668, 1993
 - 7) Rose CD et al: Safety and efficacy of methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. J Pediatr **117**: 653-659, 1990