

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2022年9月5日

新型コロナワクチン接種後のメソトレキセート休薬は必要か？

【松崎雑感】

メソトレキセートは、慢性関節リウマチの治療上極めて大事な薬で、多くのリウマチ患者さんが服用しています。

免疫を減らす薬剤なので、ウイルスなどの感染に対する免疫も減らす作用があります。ワクチン接種の効果も減らす可能性が大きいのです。

新型コロナに対するワクチンが実用化された当初、ワクチンを接種したリウマチ患者さんは、メソトレキセートを1週間休む（メソトレキセートスキップ）ようにという指導がなされました。これは欧米のリウマチ専門学会の意見によるものでした。

ただし、これはワクチン接種後メソトレキセートをスキップしない方が新型コロナ感染リスクや重症化リスクが高くなったというデータなしに出された指導でした。

この点について今年の日本の専門学会などの見解は、一律スキップでなく、主治医の方の意見を参考に、それぞれの患者さんの状況に合わせて判断するという風になっています（次スライド★）。

*Lancet Respir Med*にこの問題の論評が発表されましたので紹介します。



膠原病・リウマチ患者さんのための新型コロナウイルスについてのQ&A | 公益財団法人日本リウマチ財団 (rheuma-net.or.jp)

「アメリカリウマチ学会（ACR）COVID19 ワクチン委員会の見解では「ワクチン接種後1週間は服用しない」という記述を紹介しつつ、「アメリカリウマチ学会の委員会の見解であって明確なエビデンス（根拠）があるわけではありません。また委員会の全会一致で決まったことではなく、絶対にこの休薬をしなければいけないということではありません」述べていました。

新型コロナウイルス（COVID-19）・ワクチンについて（医師向け情報） | 一般社団法人日本リウマチ学会（JCR） (ryumachi-jp.com)（2022年6月7日）では、前述のACRの見解を紹介しつつ、「ワクチン接種にあわせた薬剤投与時期の調整は確固たるエビデンスに基づいた変更ではありません。一方で、原疾患が悪化しても致命的になる可能性が低く、かつ現在の病状が安定している場合には、ワクチン接種時から短期間（1-2週間程度）の免疫抑制薬の休薬を試みることで有効な可能性はあります。もし治療調整を試みる場合には、十分に個々人の状況を勘案したうえでご検討ください」との記述があります。

新型コロナワクチン接種後のメソトレキセート休薬は必要か？

Jorda A (Department of Clinical Pharmacology, Medical University of Vienna, Vienna 1090, Austria) , Zeitlinger M. **Interrupting methotrexate to improve immunity after COVID-19 booster vaccination: is it really worth it?**. *Lancet Respir Med.* 2022;10(9):e80. doi:10.1016/S2213-2600(22)00271-5

アビシエク氏ら[1]は、リウマチ患者に投与中のメソトレキセートを、新型コロナワクチン接種後1回スキップ（＝2週間休薬）することが、抗体増加にどのように影響するかを調査する重要な臨床トライアル（VROOMスタディ）を実施した。

この研究で、メソトレキセートスキップがワクチンの免疫増加作用にもたらす影響を解明するうえで重要な知見が得られた。

ワクチン接種から4週後の受容体結合ドメイン（RBD）に対する抗体濃度はメソトレキセートスキップ群で、メソトレキセート継続群の2倍以上となっていた（幾何平均比2.2、95%信頼区間1.6～3.0）。

しかし、統計学的有意差が明らかに存在していたにもかかわらず、抗体レベルのばらつきは極めて大きかった（スキップ群34,556U/ml；SD38,323、継続群17,682U/ml；SD20,872）。

著者らは、スキップ群で明らかにワクチン免疫が高まっていると考えているが、この抗体レベルの増加が果たして臨床的有用性を保証するかどうかは証明されていない（スキップ群が継続群より新型コロナ感染・重症化が少なくなるというエビデンスがないため：松崎）。

この論文[1]では、ワクチン接種によるRBD抗体の増加が新型コロナ重症化防止に有効であるという論文[2,3]を紹介しているが、これらの論文では、VROOMスタディで観察されたRBD抗体レベルよりはるかに下の6000U/mlまでの範囲で非線形的な臨床効果を示している。

おそらく、VROOMスタディで明らかにされた一ケタ上のRBD抗体レベルまで臨床効果は線形増加をし、それ以上でプラトーに達するだろう。（つまり、メソトレキセート継続群でも、感染の重症化を防ぐことのできるレベルまでRBD抗体増加がもたらされているから、メソトレキセートスキップの必要はないだろうという考えである：松崎）

また、アルファB.1.1.7派生株でも、抗体レベルと臨床効果の関係は同じであることが分かっている。オミクロン株の派生株では、重症化を防止するためには、より高い抗体レベルが必要となる可能性も否定できないが、RBD抗体レベルと重症化防止効果の関連は、まだ十分には解明されていない。

一方、ワクチン接種から4週間以内の原疾患（リウマチ）の再燃エピソード回数が4回以上であれば、メソトレキセートスキップが原疾患コントロールを悪化させることになる（スキップ群56%、継続群31%、再燃の絶対的増加率は25%）。（4回という表現の意味が不明：松崎）

このトライアルでは、メソトレキセートスキップが告知されていたため、自己申告のフレア（リウマチ症状増加）率が実際よりも増加した可能性がある。

ただし、実臨床の場合でも、メソトレキセートスキップ後にフレアが増加するとの自己申告は（当然）増えるだろう。（完全なブラインドができないという問題：松崎）

この調査[1]では、スキップ群の方が若干医療機関受診回数が増加していた（4.7%対2.4%）。

しかし、実臨床では、この医療機関受診回数の増加は、ヘルスケアシステムに対する新型コロナパンデミックの影響のひとつとなる。

メソトレキセートスキップ群で新型コロナ感染率あるいは重症化率が低下したという所見は見られなかった。

したがって、メソトレキセートスキップ群で一時的に原疾患のフレア率が25%増加したことを考えると、ワクチン接種後のメソトレキセートスキップに、臨床的メリットがあるとする見解は、楽観的に過ぎるだろう。

VROOMスタディでの結果をはじめとする新型コロナワクチン接種による抗体レベルの増加とメソトレキセートスキップの必要性については、長期的な検討が必要である。