

ORIGINAL ARTICLE

First-Line Treatment of Pulmonary Sarcoidosis with Prednisone or Methotrexate

膠原病 Jornal Club 2025.10.28

越田 祐旭

[N Engl J Med. 2025 Jul 17;393(3):231-242.]

背景ーサルコイドーシスのメカニズムー

●初期トリガー

病原体



抗酸菌



その他細菌



真菌

暴露



職業
(殺虫剤、農業従事者)



環境
(シリカ)

●遺伝的素因

自然免疫



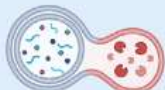
PRRバリエントor変異

獲得免疫



HLAバリエント

その他

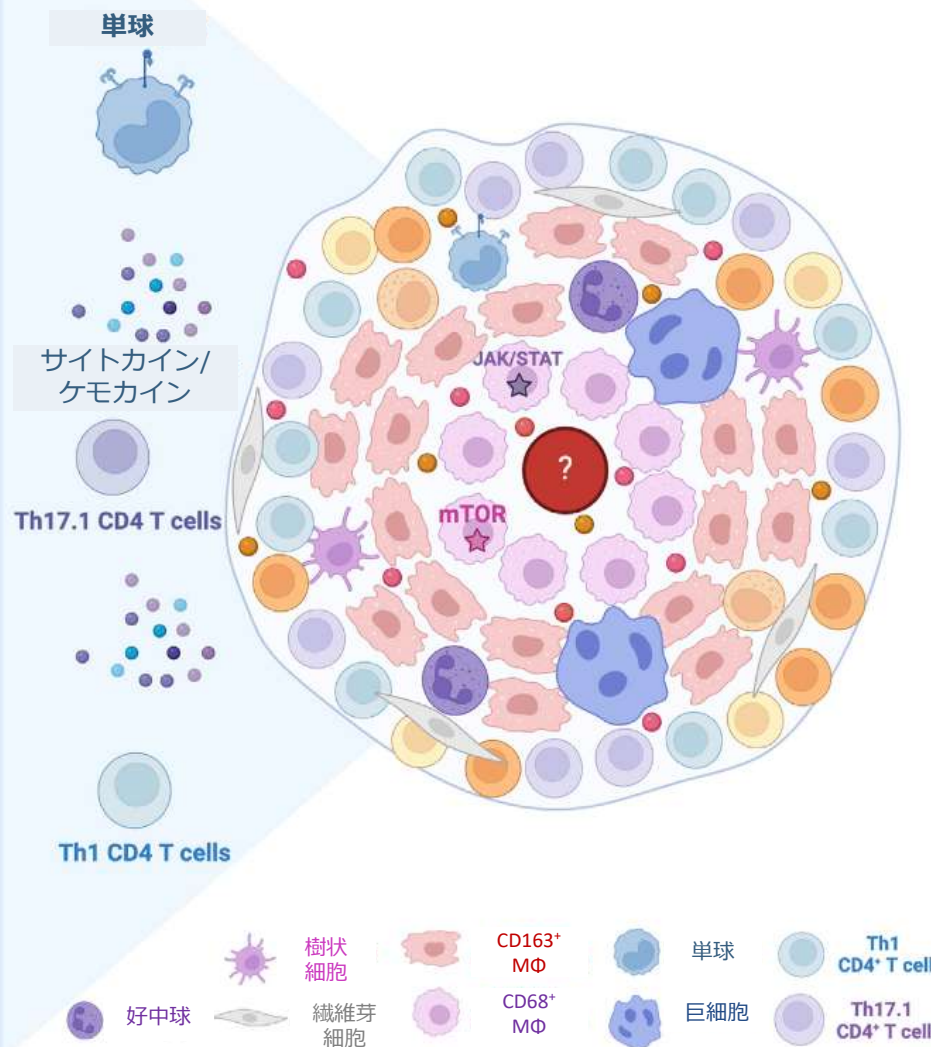


オートファジーやmTOR
経路の変異



アポトーシス経路の変異

肉芽腫形成



- 要因：初期トリガー+遺伝的要因
- 単球とCD4⁺ T cellの活性化/動員
→肉芽腫形成
- 肉芽腫はmTORとJAK/STAT経路が
活性化されたM1様CD68⁺MΦから
なる中心核と多核巨細胞で構成
- MΦの一部はTREM2陽性
- 肉芽腫の中心核は主に
Th17.1/Th1 CD4⁺ Tcellに囲まれる
- CD163⁺ MΦは肉芽腫全体に散在、
あるいはM1様MΦを取り囲む
- 線維芽細胞は制御不能な
免疫応答に関与

[Trends Immunol. 2024;45(6):406-418.]

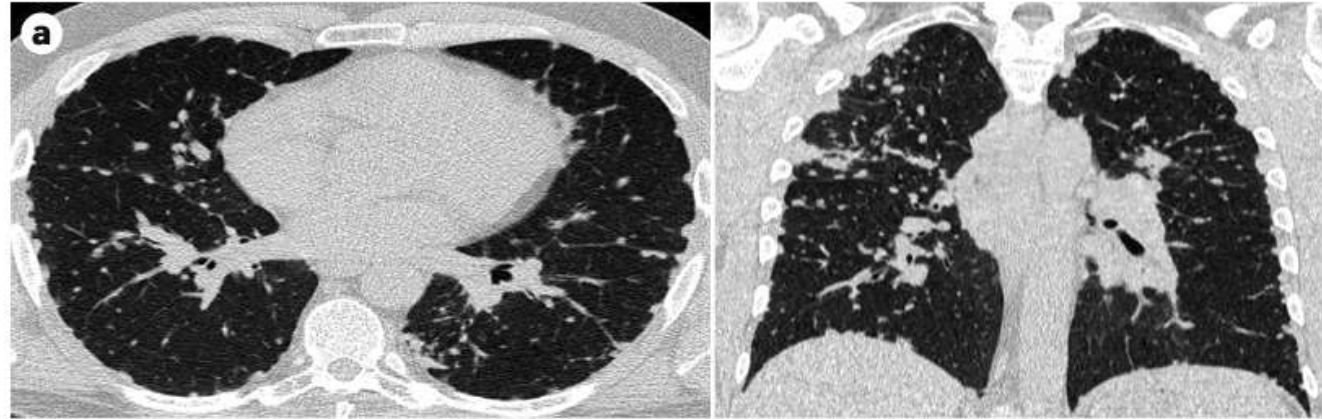
背景ー肺サルコイドーシスー

■サルコイドーシス最多病変は 肺（縦隔リンパ節含む）

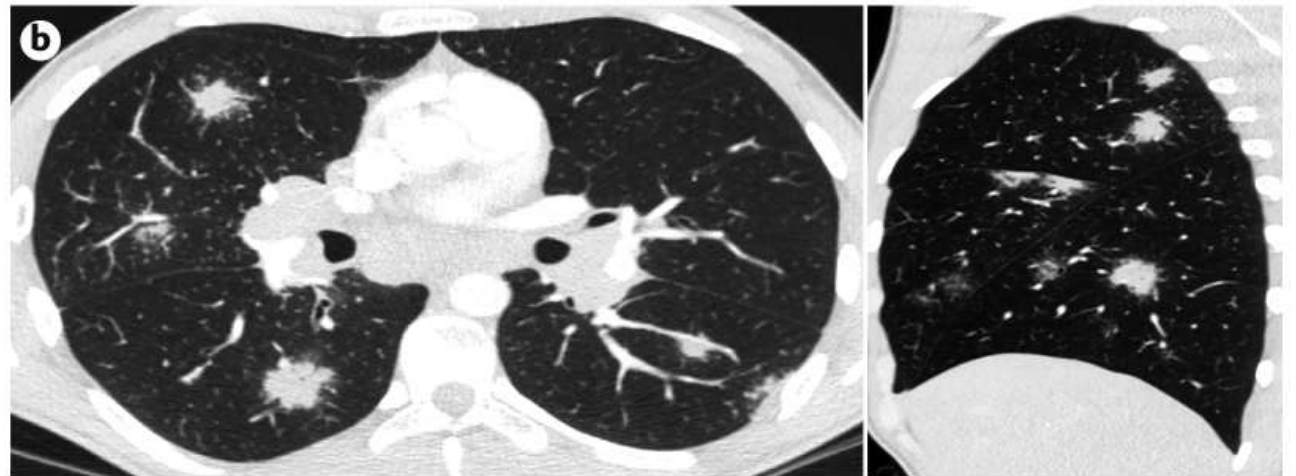
Table 3 | Common organ involvements and symptoms in sarcoidosis

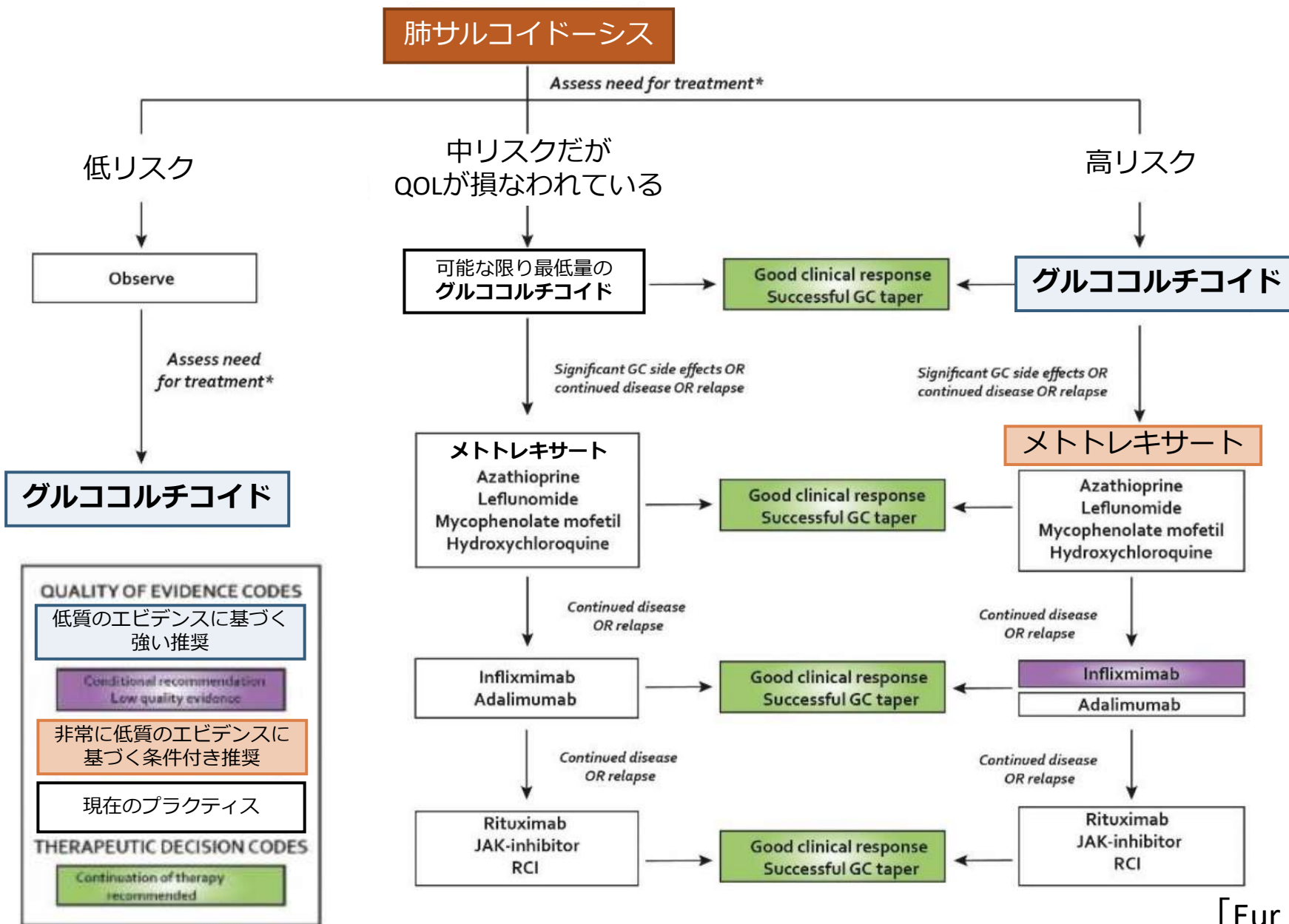
Affected organ	Examples of related symptoms	Prevalence of organ involvement (%) ^a
Lung	Cough, dyspnoea, wheezing and stridor	89–99
Skin	Lupus pernio, papules, nodules, plaques and infiltrated scars and tattoos	16–32
Eyes	Painful and/or red eye and vision loss	5–23
Liver	Abdominal pain and elevated liver functions	12–20
Lymph nodes	Peripheral lymphadenopathy	13–15
Spleen	Abdominal pain	5–10
Nervous system	Facial palsy, fatigue (for example, pituitary insufficiency), gait disturbance, headache, hearing loss, numbness or paraesthesia, seizure, trigeminal neuralgia, vertigo, visual loss and weakness and/or paresis	3–9
Heart	Conductance disturbances, arrhythmias, dyspnoea, fatigue (for example, cardiomyopathy) and syncope	2–5

■気管支血管周囲の数珠状結節



■ギャラクシーサイン





■肺サルコイドーシス治療

- 第一選択薬：GC
- 第二選択薬：MTX

※低質のエビデンス

※GC：グルココルチコイド

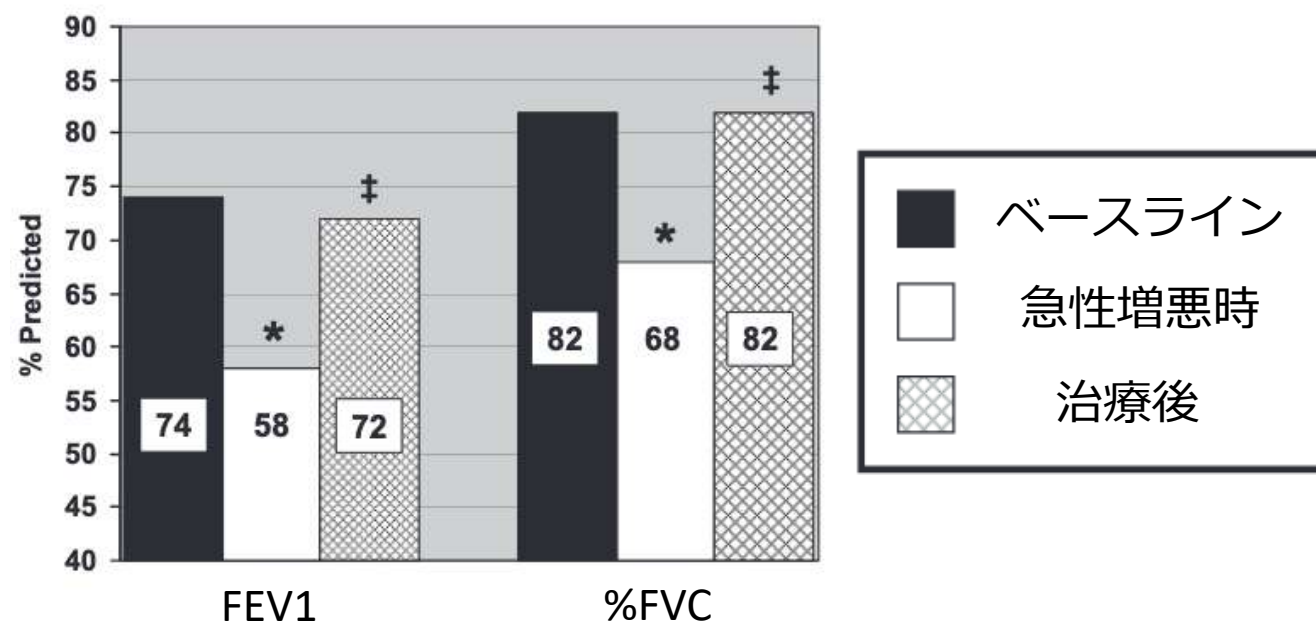
※MTX：メトトレキサート

—背景—

■ GCは肺サルコイドーシスの肺機能¹⁾、症状¹⁾、画像所見²⁾を短期的に改善

■ 肺サルコイドーシス急性増悪36例、低用量PSL短期治療（中央値21日）の観察研究¹⁾

- ・ PSL平均投与量 $19 \pm 0.4\text{mg}$
- ・ %FVC 68→82%かつ%FEV1 57→72%
(ベースラインまで改善)



[1] Am J Med Sci. 2010;339(1):1-4.]

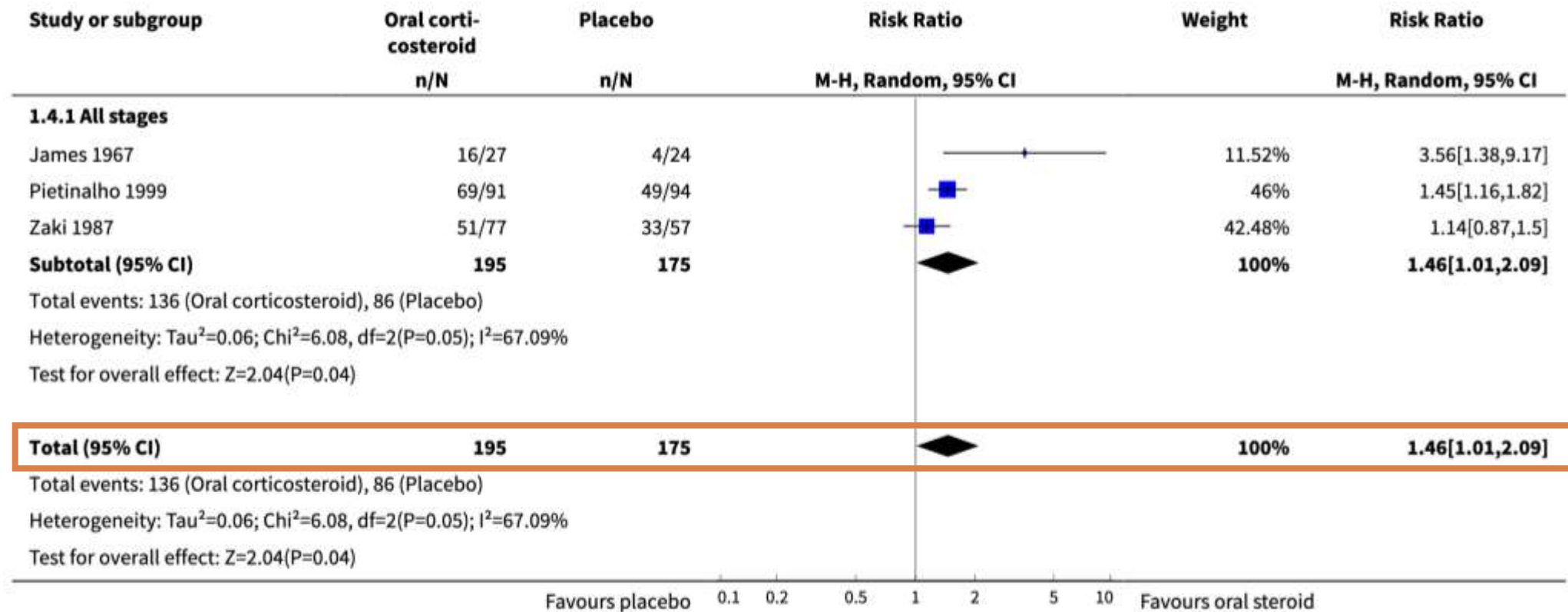
[2] Cochrane Database Syst Rev. 2005;2005(2):CD001114.]

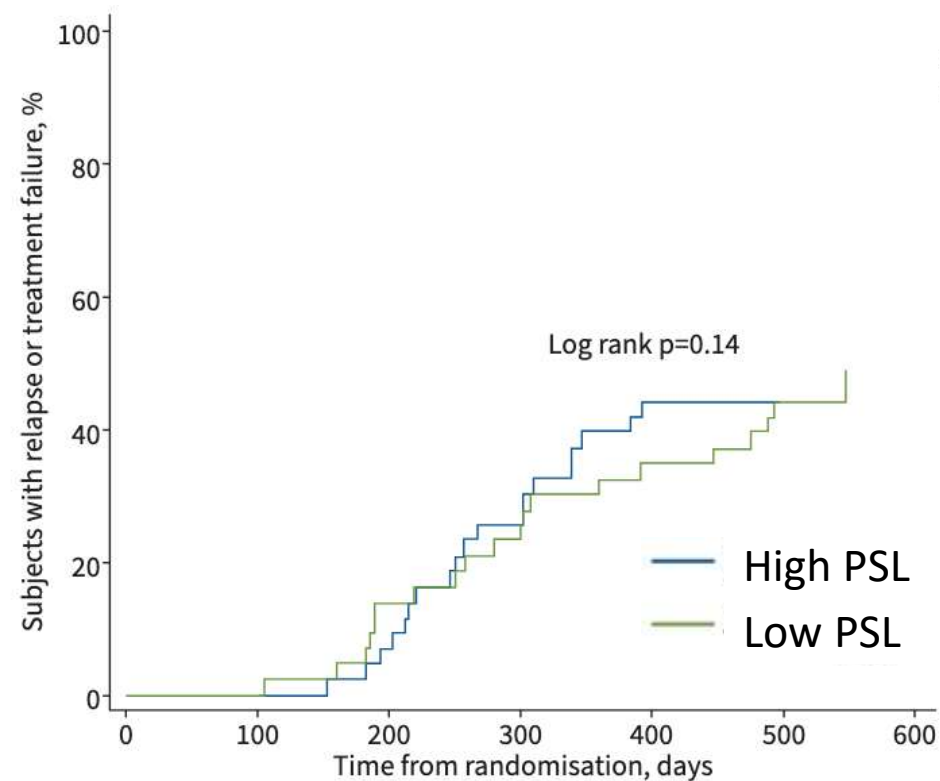
—背景—

■ コクラン・レビュー：肺サルコイドーシス

プレドニゾロン（PSL） 4～40mg/日 3～24ヶ月でXp所見改善 RR 1.46 [1.01-2.09]

Analysis 1.4. Comparison 1 Oral steroids versus placebo, Outcome 4 CXR (improved).





- オープンラベルRCT、インド、単施設、2017/9/7-2021/4/8
- 対象：≥18歳、CTで病変あり、肺サルコイドーシス
- high PSL群、low PSL群に1：1割り付け、6ヶ月でPSL漸減
- high PSL群（43名）
（40,30,20,15,10,5mg/d 4wごと、以降2wで5mg/bdに漸減）
- low PSL群（43名）
（20,15mg/d 8wごと、10,5mg/d 4wごと、以降2wで5mg/bdに漸減）
- 18ヶ月後の治療失敗・再燃：有意差なし
high群 20人（46.5%）、low群 19人（44.2%）、P=0.075
- 再燃までの期間：有意差なし high群 307日、low群 269日、P=0.027
- 18ヶ月後の治療反応性、6・18ヶ月後のFVC、有害事象は有意差なし

サルコイドーシスの抑制には長期治療が必要な可能性

ー背景ー

- SARCORT試験からサルコイドーシス抑制に長期治療が必要な可能性
- 長期GCは有害事象多く、有害事象の少ない良質なエビデンスに基づく治療が必要
- MTXはGCより作用発現が遅いと考えられるが、実証する研究は不足
- 観察研究や介入研究ではMTX使用でGCの大幅な漸減と肺機能改善が示唆¹⁾²⁾³⁾
- GCとMTXを比較した観察研究で、MTXの有効性と安全性はGCと同様⁴⁾
- 肺サルコイドーシス第一選択薬の前向きRCTは不足しておりPREDMETH試験行った

[1] Chest. 2013;144(3):805-812.]

[2] Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2000;17(1):60-6.]

[3] Arch Intern Med. 1995;155(8):846-51.]

[4] Diagnostics (Basel). 2021;11(7):1289.]

PREDMETH試験 —PICO—

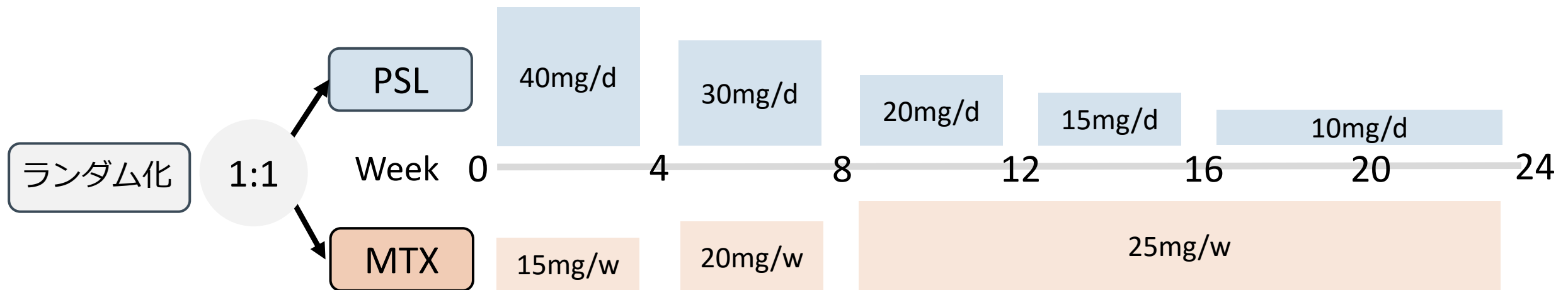
■ オープンラベルランダム化非劣性試験、オランダ17施設、2020年7月～2024年2月 ■

P : ≥ 18 歳、治療歴のない肺サルコイドーシス

I : MTX

C : PSL

O : 24wの治療開始前からの%FVCの変化



—PSL・MTXの調整—

- 副作用発生時、規定した方法でPSL・MTXの
投与量・投与方法調整可（MTX 内服→皮下注も可）
- 許容できない副作用の場合、他方の治療に変更可
- 有効性不十分な場合（%FVCが $\geq 10\%$ 低下）他方の治療追加可

—Inclusion Criteria—

- ≥ 18 歳、治療歴のない肺サルコイドーシス（米国胸部疾患学会、ERS、および世界サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会の定義¹⁾に基づく）
- 治療適応：以下3点を満たす
 - ① ERSガイドライン²⁾肺疾患的治療適応
(中～重度症状かつ健康状態悪化または死亡リスクを伴う)
 - ② 呼吸機能検査異常のいずれか
 $\%FVC < 90\%$ 、 $\%DLco < 70\%$ 、1年間で $\%FVC \geq 5\%$ 低下、1年間で $\%DLco$ の $\geq 10\%$ 低下
 - ③ 肺実質異常

[1) Am J Respir Crit Care Med. 1999 Aug;160(2):736-55.]

[2) Eur Respir J. 2021 Dec 16;58(6):2004079.]

—Exclusion Criteria—

- サルコイドーシス以外で免疫抑制療法を過去3ヶ月以内に使用
- 妊娠・授乳中、試験期間中・試験終了90日以内に妊娠・授乳の計画
- 男性の場合：試験期間中・試験終了90日以内に子をもうける計画
- サルコイドーシスの肺外病変（心臓、神経etc）が主要な治療適応
- MTXまたはGCの禁忌

—評価項目—

- 主要評価項目：治療開始後24wの治療開始前からの%FVC変化量
- 副次評価項目：全て治療開始後24w
 - ・ FVC変化量、%FVC $\geq 5\%$ 増加、 %FVC $\geq 5\%$ 減少
 - ・ %DLcoの変化割合、%DLco $\geq 10\%$ 増加、 %DLco $\geq 10\%$ 減少
 - ・ Kingのサルコイドーシス質問票の健康状態領域と肺領域スコアの変化
 - ・ FASスコア
 - ・ EuroQol Group 5-Dimension 5-Level質問票の記述的健康指数スコア・ VASスコア
 - ・ 患者体験・薬剤満足度調査（PESaM）
 - ・ sIL-2R
- 安全性：有害事象の記録および臨床状態のモニタリングで評価

ー各スコアの評価法①ー

- Kingのサルコイドーシス質問票（KSQ）の健康状態領域と肺領域スコアの変化
0～100、高い＝より健康、肺症状少ない
臨床的意義のある差：健康状態 8、肺症状 4
- FASスコア：疲労を評価
10～50、高い＝疲労が多い、臨床的意義のある点差：4
- EuroQol Group 5-Dimension 5-Level（EQ-5D-5L）質問票の記述的健康指数スコア
0（死）～1（完全に健康）
臨床的意義のある点差：サルコイドーシスでは不明、COPD 0.065

ー各スコアの評価法②ー

■ EQ-5D-5L質問票のVASスコア

0～100、高い＝より健康

臨床的意義のある点差：サルコイドーシスでは不明、COPD 6.9

■ 患者体験・薬剤満足度調査（PESaM）

患者報告の体験、満足度、重要度に基づく薬剤評価

体験と重要性：0～4、高い＝体験が良好、重要性が高い

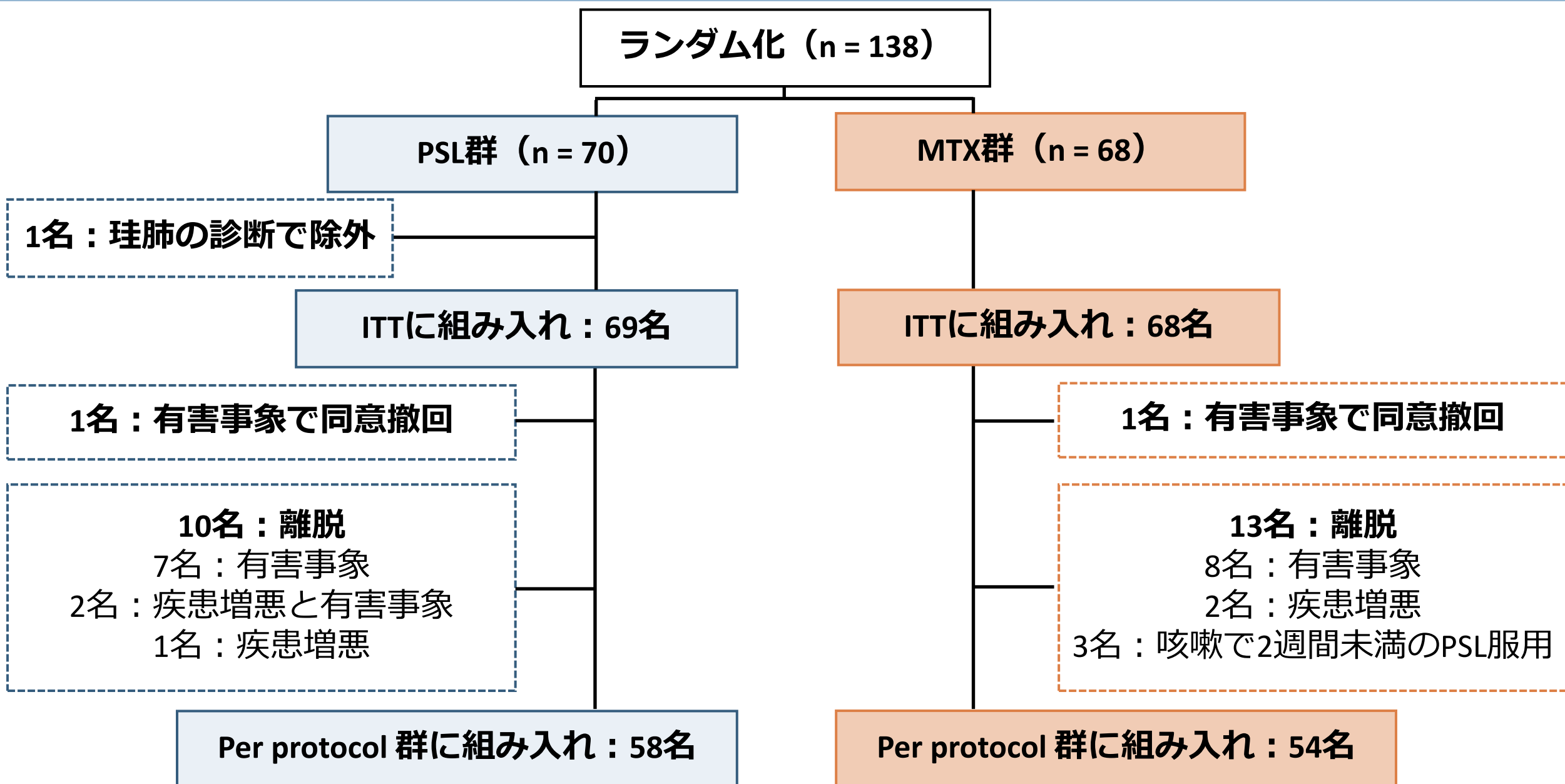
満足度：－5～5、高い＝満足度が高い

臨床的意義のある点差は不詳

—統計解析—

- 両側有意水準 0.05、非劣性マージン 5%、検出力 80%と算定
- 主要評価項目の標準偏差を両群 10.5%と仮定、24wの%FVC に
群間差なしと想定し、推定脱落率20%を考慮の上、138名の登録を目標
- 解析集団：修正Intention-to-Treat (ITT)
無作為化を受け、PSL or MTXを最低1回投与された全患者
- 主要解析：mixed-effects models for repeated measures (MMRM)
従属変数：各受診時%FVC、共変量：ベースラインの%FVC
固定効果：治療群・受診・治療群×受診の交互作用
- Per-protocol解析：規定された日程で最低80%の期間PSL or MTXを投与された全患者
- 副次評価項目：多重性調整なし、複数解析に主要解析と同MMRM使用
- 事後解析：24wでの%FEV1の変化

— 結果（試験フローチャート） —



—結果（患者背景）—

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients (Modified Intention-to-Treat Population).*

Characteristic	PSL群 (69)	MTX (68)	Total (N=137)
Male sex — no. (%)	54 (78)	47 (69)	101 (74)
Age — yr	48.5±10.6	44.7±12.8	46.6±11.9
Race — no. (%)†			
White	58 (84)	59 (87)	117 (85)
Black	5 (7)	5 (7)	10 (7)
Other	6 (9)	4 (6)	10 (7)
Pattern on chest CT — no./total no. (%)			
Parenchymal abnormalities with lymphadenopathy	53/63 (84)	49/63 (78)	102/126 (81)
Parenchymal abnormalities without lymphadenopathy	1/63 (2)	8/63 (13)	9/126 (7)
Pulmonary fibrosis	9/63 (14)	6/63 (10)	15/126 (12)
Body composition‡			
Weight — kg	81.7±15.9	84.9±18.8	83.3±17.4
Waist circumference — cm	95.1±12.1	96.6±15.8	95.8±14.0
Body-mass index	26.1±4.5	26.6±5.9	26.4±5.2
FVC			
Mean — liters	3.7±0.9	3.7±1.1	3.7±1.0
Percentage of predicted value	79.8±15.4	74.8±12.7	77.3±14.3
DLco¶			
Mean — mmol/min/kPa	6.7±1.6	6.9±2.1	6.8±1.9
Percentage of predicted value	69.8±13.8	69.3±15.7	69.6±14.8
Soluble interleukin-2 receptor level — U/ml‡‡	164.4±106.2	176.8±94.4	170.6±100.3

■ Baselineの患者背景に群間差なし

■ 肺サルコイドーシスは本来男女比は1:1だが
本試験は男性多数（74%）（理由不詳）

■ オランダのみのため白人多数（85%）

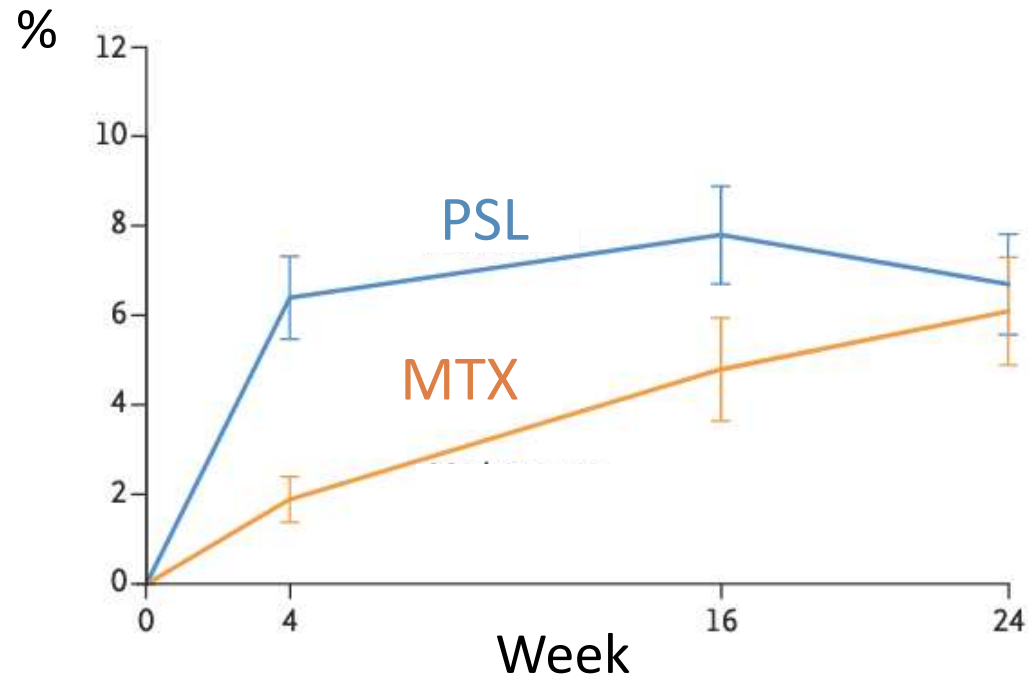
■ CT：肺実質異常+リンパ節腫脹が多数（81%）

■ 体格 平均体重：83.3±17.4kg
 平均BMI：26.4±5.2

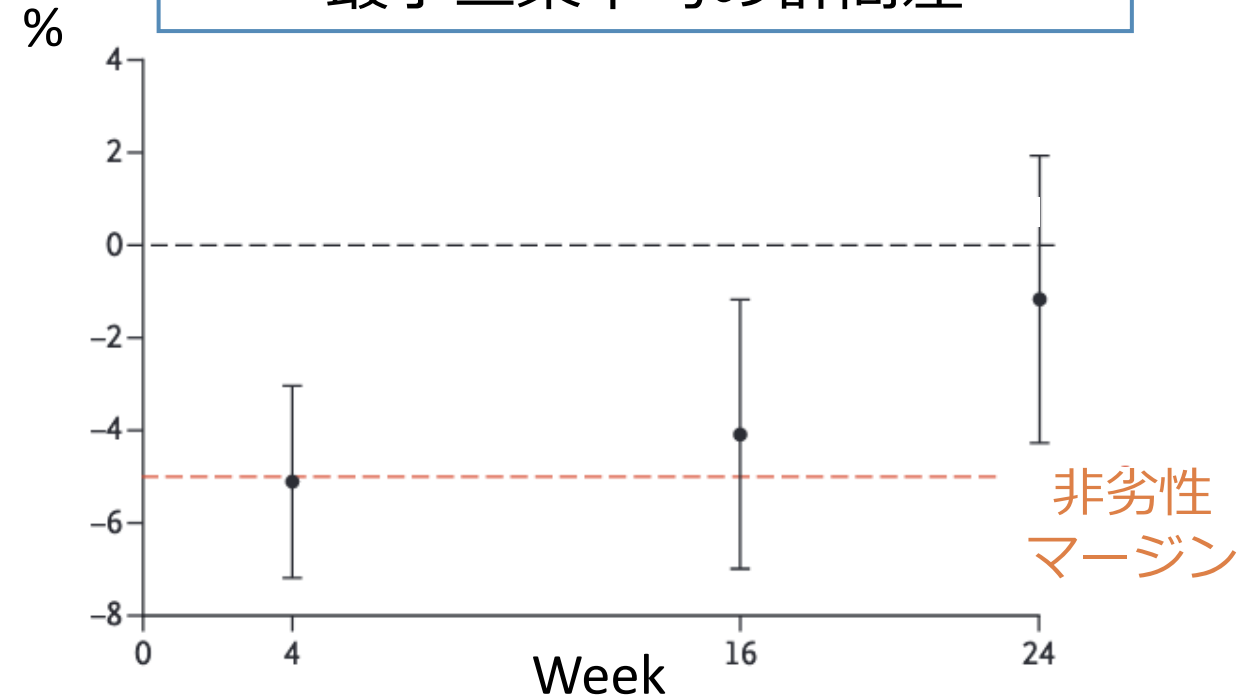
■ 肺機能 平均%FVC：77.3±14.3%
 平均DLco：69.6±14.8%

—結果（主要評価項目）—

Baselineからの%FVCの平均変化



Baselineからの%FVC変化の
最小二乗平均の群間差



- %FVCの未調整平均変化 PSL群：6.75%、95%CI [4.50～8.99]
MTX群：6.11%、95%CI [3.72～8.50]
- MTXはPSLに非劣性、調整後群間差：-1.17%、95%CI [-4.27～1.93]
- per-protocol解析でも24wのMTXはPSLに非劣性、群間差 -1.40%、95%CI [-4.85～2.05]

24wまでの1日平均投与量

PSL群：21.1±2.1mg

MTX群：20.1±3.0mg

— 結果（副次評価項目） —

Table 2. Secondary End Points at Week 24.*

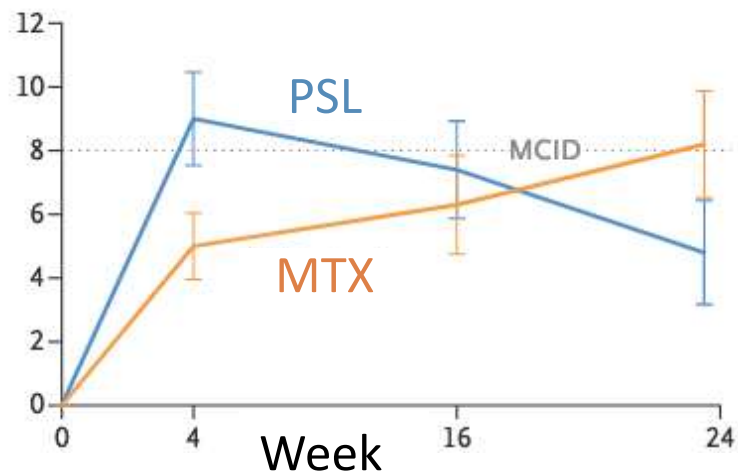
End Point	PSL群 (69)	MTX (68)	Difference (95% CI)†
Pulmonary function			
Change in FVC — liters‡	0.34±0.05	0.25±0.07	−0.08 (−0.25 to 0.09)
Increase of ≥5 percentage points in percentage of predicted FVC — no./total no. (%)	37/68 (54)	34/67 (51)	—
Decrease of ≥5 percentage points in percentage of predicted FVC — no./total no. (%)	6/68 (9)	2/67 (3)	—
Change in percentage of predicted DLco§	4.26±1.11	3.72±1.22	−0.43 (−3.43 to 2.57)
Increase of ≥10 percentage points in percentage of predicted DLco — no./total no. (%)	17/65 (26)	15/66 (23)	—
Decrease of ≥10 percentage points in percentage of predicted DLco — no./total no. (%)	3/65 (5)	3/66 (5)	—
Patient-reported outcomes			
Change in King's Sarcoidosis Questionnaire score¶			
General health status domain	4.80±1.63	8.18±1.67	2.50 (−1.88 to 6.88)
Lung domain	7.32±1.64	9.77±2.29	2.88 (−2.20 to 7.97)
Change in Fatigue Assessment Scale score	−2.62±0.75	−1.57±0.99	1.41 (−0.79 to 3.61)
Change in EQ-5D-5L questionnaire score			
Descriptive health index	0.06±0.02	0.04±0.02	0.01 (−0.05 to 0.06)
Visual analogue scale	2.70±3.03	7.16±3.06	−1.49 (−8.66 to 5.68)
Biomarkers			
Soluble interleukin-2 receptor level — U/ml**	−82.7±12.80	−81.1±12.98	10.90 (−8.91 to 30.72)

■ 全項目で有意差なし

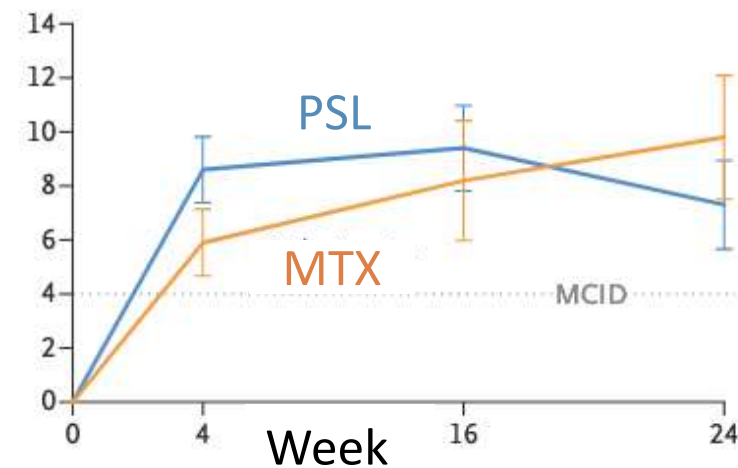
■ Table2にない
PESaMスコアも
有意差なし

—結果（副次評価項目）—

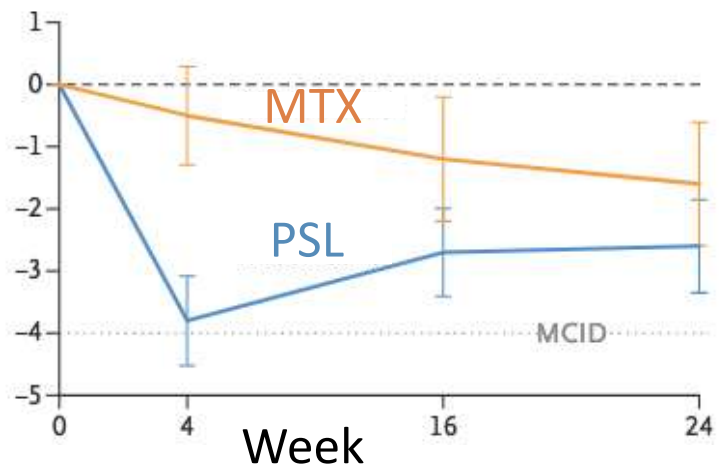
KSQ健康状態領域スコア平均変化



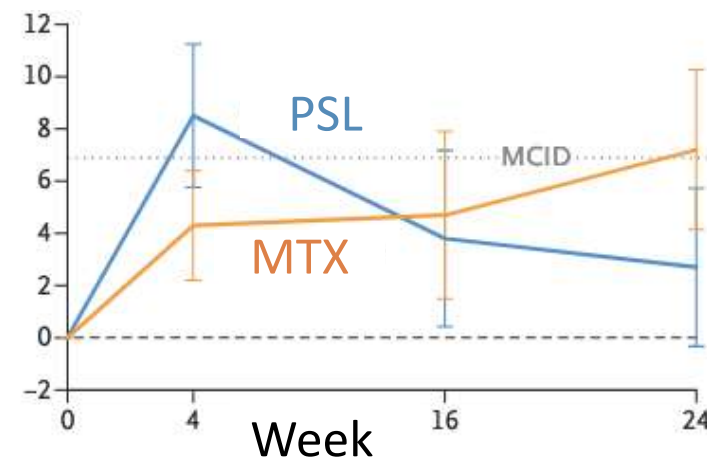
KSQ肺領域スコア平均変化



FASスコア平均変化



EQ-5D-5L VASスコア平均変化



MCID = 臨床的に意味のある最小の差

— 結果（安全性） —

Table 3. Adverse Events in the Overall Population.*

Event	PSL群 (69)		MTX (68)	
	All Adverse Events	Ongoing Adverse Events at Wk 24	All Adverse Events	Ongoing Adverse Events at Wk 24
≥1 Adverse event — no. of patients (%)	65 (96)	—	65 (94)	—
Total no. of adverse events	308	165	283	104
Serious adverse events — no. of patients (%)†	3 (4)	NA	7 (10)	NA
Adverse events that led to treatment discontinuation or switch in treatment group — no. of patients (%)	10 (14)	NA	9 (13)	NA
Most common adverse events — no. of patients (%)‡				
Gastrointestinal disorders				
Abdominal pain	2 (3)	1 (1)	11 (16)	2 (3)
Diarrhea	4 (6)	1 (1)	10 (15)	2 (3)
Reflux	8 (12)	2 (3)	4 (6)	1 (1)
Nausea	6 (9)	0	25 (37)	9 (13)
General disorders				
Fatigue	7 (10)	5 (7)	18 (26)	10 (15)
Increased appetite	13 (19)	9 (13)	3 (4)	2 (3)
Malaise	3 (4)	1 (1)	10 (15)	1 (1)
Infections				
Respiratory tract infection	1 (1)	0	10 (15)	1 (1)
Investigations				
Abnormal liver-function tests				
Any test	2 (3)	2 (3)	17 (25)	8 (12)
Aspartate aminotransferase test: >3× ULN	1 (1)	0	2 (3)	1 (1)
Alanine aminotransferase test: >3× ULN	0	0	6 (9)	1 (1)
Weight gain	30 (43)	27 (39)	5 (7)	5 (7)
Psychiatric disorders				
Insomnia	29 (42)	11 (16)	4 (6)	2 (3)
Mood swings	9 (13)	5 (7)	5 (7)	4 (6)
Nervousness	8 (12)	2 (3)	1 (1)	1 (1)

■ 有害事象全体：群間差なし

■ 重篤な有害事象

PSL群：3例（4%）、MTX群：7例（10%）

■ PSL群：体重増加、不眠、食欲亢進が多い

■ MTX群：嘔気、倦怠感、肝酵素異常が多い

■ 体重の平均変化

PSL群：5.0±5.1kg、MTX群：1.1±4.0kg

■ 24wまで継続した有害事象

PSL群：54%、MTX群：37%

— 考察（有効性） —

- 本試験はPSL群で%FVCが4週間以内に増加、その後24wまで維持

これは過去の試験結果と一致¹⁾²⁾

[1) Am J Med Sci. 2010;339(1):1-4.]

[2) Thorax. 1986;41(6):473-4.]

- SARCORT試験で肺サルコイドーシスの6カ月間のPSL治療後

12～18カ月で45%が再発しており、長期治療が必要な可能性

- %FVCの改善はMTX群がPSL群よりも緩やかだったが、24w時点の変化は同程度

— 考察（有害事象） —

- 一過性有害事象（＝持続しない）はMTX群でPSL群より多い（63% vs 46%）、理由の一つはMTXの投与法や用量変更が有害事象軽減に繋がったためだろう
- MTX群の肝酵素上昇は25%、正常上限の3倍以上のALT上昇は9%、2人で治療中止、これは関節リウマチを対象としたMTXの試験と同様の結果¹⁾

[1) Ann Rheum Dis. 2009 ;68(7):1100-4.]

—考察（PSL・MTXの至適用量）—

- 本試験は最新サルコイドーシスガイドライン（GL）¹⁾²⁾発表前に計画され
PSL初期量40mg/dは推奨の20～40mg/dと異なり
MTX初期量15mg/w（副作用が許せば25mg/wに増量）は推奨の5～15mg/wと異なる
- しかし上記GLは低～非常に低質のエビデンスに基づくため、
最適な投与量を明らかにするため今後の研究が必要
- SARCORT試験ではPSL初期量20mg/dと40mg/dの効果は同等かつ有害事象も変わらず

[1) Eur Respir J. 2021 Dec 16;58(6):2004079]

[2) Thorax. 2021;76(1):4-20.]

—考察（PSL・MTXの至適用量）—

- MTXは関節リウマチでは適切な用量は20～25mg/wと考えられている

[Ann Rheum Dis. 2009;68(7):1094-9.]

- サルコイドーシス患者の適切なMTX用量は現在不明

- サルコイドーシスの前向き観察研究

MTX無効は10mg/wの用量に関連、最低15mg/wが必要なことを示唆

[Diagnostics (Basel). 2021;11(7):1289.]

Table 3. Primary outcomes of patients with pulmonary sarcoidosis depending on the dose of MTX.

Primary Outcomes	(MTX—10 mg/Week), <i>n</i> = 28	(MTX—15 mg/Week), <i>n</i> = 18	Chi-Squared Test
臨床症状消失+ 呼吸機能検査とCT所見正常化	14 (50.0%)	15 (83.3%)	5.225 * <i>p</i> = 0.023
3ヶ月間の治療で CT所見改善なし	9 (32.1%)	1 (5.6%)	4.552 * <i>p</i> = 0.033

— 考察（本試験の限界） —

- サルコイドーシスの第一選択薬の他RCTより大規模だがそれでも小規模かつ単一の国で実施
- スクリーニングされた患者数の報告がなく一般化可能性に影響がある可能性あり
- 治療計画の不遵守（他治療群へのクロスオーバー）は修正ITT解析結果を非劣性に偏らせた可能性があるが、per-protocol解析でもMTXの非劣性が示された
- 資金制限と増量と減量のスケジュールを含む2剤の治療のため盲検化できなかった

—結論—

- 肺サルコイドーシスでMTXでの初回治療は
%FVCのベースラインから24wまでの変化に関し、PSLに非劣性であった。
- MTXとPSLの作用発現と有害事象プロファイルの相違は
治療選択の際の意思決定に重要な情報となる。