

表 4 疾患/病態別にみた膠原病における免疫抑制薬の適応

疾患	病態	免疫抑制薬
関節リウマチ	血管炎	末梢型: AZ 全身型: CY, IV-CY
	間質性肺病変	AZ, CY, CyA, FK
成人 Still 病	慢性関節炎, ステロイドの減量目的	MTX
全身性エリテマトーデス (SLE)	慢性持続性関節炎	MTX
	増殖性腎炎 (WHO III, IV, IV+V) 導入療法 維持療法	IV-CY, MMF, CyA MMF, AZ
	膜性腎炎 (WHO V)	AZ
	CNS	IV-CY
	血管炎	AZ, CY (IV-CY)
	脂肪織炎, 血球貪食症候群	CyA
	非腎症 SLE のステロイド減量目的	AZ, MZ
全身性強皮症	間質性肺病変 非高血圧性腎クリーゼ (MPO-ANCA 陽性例)	CY, IV-CY, CyA IV-CY
多発性筋炎/皮膚筋炎	ステロイド反応不良, 不応 間質性肺病変 皮膚潰瘍, 血管炎 皮膚症状	MTX, AZ, CY, CyA CyA, CY CY MMF
血管炎	古典的結節性多発動脈炎	IV-CY
	顕微鏡的多発血管炎: 全身性血管炎型, 肺腎型, RPGN 型 腎限局型, 肺線維症型, その他軽症型 Wegener 肉芽腫症 Churg-Strauss 症候群 (多臓器障害, 運動神経障害)	CY, IV-CY AZ (IV-CY) CY, IV-CY CY, IV-CY
	大動脈炎症候群 (ステロイド減量目的)	MTX
	Behçet 病	CyA MTX MTX, AZ

MTX: methotrexate, AZ: azathioprine, MZ: mizoribin, CyA: cyclosporine, FK: tacrolimus, CY: cyclophosphamide
IV-CY: intravenous pulse cyclophosphamide, MMF: mycophenolate mofetil

われる²³⁾。PM/DM, 特に amyopathic DM に合併する急速進行性間質性肺病変に対しては, 現在までのところ有効性が確立した免疫抑制薬はないが IV-CY やシクロスポリン (CyA), タクロリムス (FK) の有効性を示唆する報告もある²⁴⁾。皮膚潰瘍や皮膚血管炎を合併する DM には CY が有効である。

(3) 全身性強皮症 (SSc): 急性間質性肺炎 (活動性肺胞炎) に対して, IV-CY が有効であったとの報告がみられる²⁵⁾。CyA が単剤あるいはプロスタグランジン製剤併用で皮膚硬化や末梢循環障害, 食道病変に対して有効性を示す成績が報告されている²⁶⁾。最近, 強皮症を伴う早期の肺胞炎に対して, MMF と少

量ステロイド併用が肺機能と画像所見を改善させたとの報告がある²⁷⁾。MPO-ANCA 陽性の非高血圧性腎クリーゼでは CY の有効性が期待できる。

(4) 血管炎症候群: 古典的結節性多発動脈炎や ANCA 関連血管炎に対しては, CY の有効性が知られている。経口連日投与と IV-CY 療法の両者を比較した成績もあるが, 効果は同程度で, 副作用や死亡率については IV-CY 療法が優れているとの報告が多い^{28,29)}。しかし, Wegener 肉芽腫症に対して経口投与と IV-CY 療法の効果を比較した成績では, 寛解導入率に差はなかったが, 経口法の方が再燃率は低かった³⁰⁾。

表5 主な免疫抑制薬の用法と副作用

薬剤と剤型	一般的投与量	保険適用	慎重投与	副作用		
				頻度が多い	重篤	特殊
メトトレキサート メントレキセート錠 (2.5 mg) リウマトレックス®カプセル (2 mg)	5~15 mg, 週1~2日 4~8 mg, 週1~2日(隔日上)	抗腫瘍薬 RA	肝疾患 (HB, HCV +例) 間質性肺病変 アルコール 常飲者	肝機能異常 口内炎 皮疹 胃腸障害	リンパ増殖疾患 催奇形性 結節症 血管炎	モニタリング 胸部X線 CBC 肝機能 (AST, ALT, Alb)
アザチオプリン イムラン®錠 (50 mg) アザニン®錠 (50 mg)	1.5~2 mg/kg/体重 (75~100 mg/日) 分1~2	腎移植	肝疾患 アロプリノール使用 例	骨髄障害 発癌性 易感染性	催奇形性	CBC 肝機能
シクロホスファミド エンドキシサン®末 エンドキサンP® (50 mg) 注射用 (100, 500 mg)	1.5~2 mg/kg/体重 (75~100 mg/日), 分1~2 点滴静注 (500~750 mg/回, 月1回)	抗腫瘍薬	妊娠希望の若年女性 排尿酸薬(前立腺疾 患など残尿あり)	骨髄障害 発癌性 出血性膀胱炎 易感染性	生殖機能障害 催奇形性	検尿(沈渣) CBC 肝機能
ミゾリピン フレディニン®錠 (25, 50 mg)	150 mg, 分3	腎移植 RA ループス腎炎 ネフロローゼ		胃腸障害	催奇形性	CBC 肝機能 腎機能, 尿酸
シクロスポリン サンディイミューン®カプセル ネオテラール®カプセル (25, 50 mg) 内用液 10% 注射液 0.25 g	1~4 mg/kg/体重 分1~2	臓器移植 ネフロローゼ, 乾癬 Behcet病 赤芽球癬 再生不良性貧血	腎機能低下 高血圧 耐糖能異常	多毛 歯肉肥厚 しびれ BUN, Cr 上昇 肝機能異常	筋症, 末梢神経障害 神経 Bechet 誘発 相互作用多し (マクロライド, アゾール 系抗生剤, Ca拮抗薬, 抗癌薬)	CBC 腎機能 (BMG, カリウム) 肝機能, 血糖 血圧
タクロリムス (FK-506) プログラフ®カプセル (0.5, 1, 5 mg)	1.5~5 mg/日 分1	臓器移植 重症筋無力症 RA	腎機能低下 高血圧 耐糖能異常 心疾患	BUN, Cr, カリウム 尿酸上昇 高血糖 振戦, 頭痛	相互作用多し (CYAと同じ)	CBC 腎機能 肝機能 血圧, ECG
ミコファン®酸モファエチル セルセプト®カプセル (250 mg)	1回1g, 1日2回 経過で半量	臓器移植		消化器症状 (下痢, 嘔気) 肝機能異常	低リン酸血症 催奇形性	CBC 肝機能, 尿酸, 脂質

大動脈炎症候群では、ステロイド抵抗性あるいは再燃を繰り返す症例でMTXのステロイドの減量効果が示されている³¹⁾。

(5) Behçet病：難治性再発性のブドウ膜炎や後部ブドウ膜炎に対してCyAの有効性が確立されているが、神経Behçetの誘発に注意が必要である。また、神経Behçetのうち慢性進行性の痴呆様精神症状に対してMTXの有効性が報告されている³²⁾。

3. 副作用への対応

免疫抑制薬の共通の副作用は易感染性である。特に、高齢者や肺合併症のある症例では注意が必要である。細胞毒性のある薬剤は骨髄障害、脱毛、長期使用による発がん性が問題となる。カルシニューリン阻害薬は副作用や薬剤相互作用に特徴があり、またTDMも重要である。詳細は表5を参照されたい。

文 献

- 1) van der Heijde DM: Radiographic imaging: the "gold standard" for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 39 (suppl.1): 9-16, 2000
- 2) Quinn MA et al.: Window of opportunity in early rheumatoid arthritis: possibility of altering the disease process with early intervention. *Clin Exp Rheumatol* 21 (5 Suppl 31): S154-7, 2003
- 3) Boers M et al.: Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 350:309-318, 1997
- 4) 鈴木康夫・他：慢性関節リウマチに対するメトトレキサート療法中にみられる治療効果の減弱（エスケープ現象）に関する研究。 *リウマチ* 38:6-13, 1998
- 5) Anderson JJ et al.: Factors influencing response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000;43:22-29
- 6) Mottonen T et al.: Delay to institution of therapy and induction of remission using single drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:894-898
- 7) Emery P et al.: Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 61:290-297, 2002
- 8) Tamai M et al.: Early prediction of rheumatoid arthritis by serological variables and magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints: results from prospective clinical examination. *Ann Rheum Dis* 65:134-135, 2006
- 9) Fleson DT et al.: Use of short-term efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 35:1117-1125, 1992
- 10) van der Heijde DM et al.: Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 31:519-525, 1992
- 11) Le Loët X, et al.: Clinical practice decision tree for the choice of the first disease modifying antirheumatic drug for very early rheumatoid arthritis: a 2004 proposal of the French Society of Rheumatology. *Ann Rheum Dis* 65:435-450, 2005
- 12) Puolakka K et al.: Early suppression of disease activity is essential for maintenance of work capacity in patients with recent-onset rheumatoid arthritis; five-year experience from the FIN-RACo trial. *Arthritis Rheum* 52:36-41, 2005
- 13) 鈴木康夫・他：リウマチ・膠原病に用いられる免疫抑制薬。 *リウマチ科* 25:381-390, 2001
- 14) Rahman P et al.: Cytotoxic therapy in systemic lupus erythematosus. Experience from a single center. *Medicine* 76:432-437, 1997
- 15) Boumpas DT et al.: Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 340:741-745, 1992
- 16) Gourley MF et al.: Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 125:549-557, 1996
- 17) Houssiau FA: Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis in the Euro-Lupus Nephritis trial. *Arthritis Rheum* 50:3934-3940, 2004
- 18) Gíngler EM et al.: Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 353:2219-2228, 2005
- 19) Chan TM et al.: Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 16:1076-1084, 2005
- 20) Boumpas DT et al.: Pulse cyclophosphamide for severe neuropsychiatric lupus. *Q J Med* 81:975-984, 1991

- 21) Neuwelt CM et al.: Role of intravenous cyclophosphamide in the treatment of severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 98: 32-41, 1995
- 22) Gansauge S et al.: Methotrexate in patients with moderate systemic lupus erythematosus (exclusion of renal and central nervous system disease). *Ann Rheum Dis* 56:382-385, 1997
- 23) Vencovsky J et al.: Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scan J Rheumatol* 29:95-102, 2000
- 24) Maeda K et al.: Cyclosporine treatment for polymyositis/dermatomyositis: it is possible to rescue the deteriorating cases with interstitial pneumonitis? *Scand J Rheumatol* 26:24-29, 1997
- 25) Davas EM et al.: Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of lung disease associated with scleroderma. *Clin Rheumatol* 18:455-461, 1999
- 26) Filaci G et al.: Cyclosporin A and iloprost treatment of systemic sclerosis: clinical results and interleukin-6 serum changes after 12 months of therapy. *Rheumatology* 38:992-996, 1999
- 27) Liou SN et al.: Mycophenolate mofetil as first-line treatment improved clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology* 2006 [Epub ahead of print]
- 28) Gauraud M et al.: Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. *Br J Rheumatol* 36:1290-1297, 1997
- 29) Haubitz M et al.: Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 41: 1835-1844, 1998
- 30) Guillevin L et al.: A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 40: 2187-2198, 1997
- 31) Hoffman GS et al.: Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 37:578-582, 1994
- 32) Hirohata S, et al. Low-dose weekly methotrexate for progressive neuropsychiatric manifestations in Behcet's disease. *J Neurol Sci* 159: 181-185, 1998

著者連絡先

(〒259-1193)
 神奈川県伊勢原市下糟屋 143
 東海大学医学部内科学系リウマチ内科学
 鈴木康夫
 [E-mail: y3suzuki@is.icc.u-tokai.ac.jp]

関節リウマチの治療

メトトレキサートの使い方と 注意すべき副作用

鈴木康夫* 若林孝幸 齋藤榮子 諏訪 昭**

東海大学医学部内科学系リウマチ内科学 *教授 **助教授

SUMMARY

- ・メトトレキサート(MTX)はRA治療の anchor drugと位置づけられる。
- ・活動性が高く、RF陽性、骨びらんのあるような予後不良例では早期より使用すべき薬剤である。
- ・週6mgより開始し効果不十分であれば4～6週後に増量する。
- ・週8mgあるいは0.2mg/kg体重以上使用するとき葉酸週3～5mgを併用する。
- ・注意すべき副作用は骨髄障害、間質性肺炎、感染症である。禁忌・慎重投与例を見きわめ、適切なモニタリング、発生時の初動処置が重要である。

はじめに

メトトレキサート(MTX)は高い有効率、継続率と優れた骨破壊進行抑制効果、生活機能改善効果にくわえ生命予後の改善や心筋梗塞の発症率減少効果を兼ね備えた唯一の抗リウマチ薬(DMARD)である。海外ではRA治療の anchor drugに位置づけられている。わが国でも使用量は年々増加し、推定14～5万人のRA患者に使用されている。しかし、投与量の上限が週8mgである

にもかかわらず致死的副作用の報告が増加している。MTXがわが国においてRA薬物療法の anchor drugになるには、用量、葉酸投与法、安全性管理などの問題点が残されている。本稿では、MTXのRAに対する基本的投与法、葉酸の使い方および注意すべき副作用とそのモニタリング・対処法を概説する。

I. 投与法(表1)

① 開始時投与量

欧米ではMTX7.5mg/週から開始し4～8週後に効果により、10～15mgへ増量、さらに効果不十分であれば20～25mgへ増量する方法が一般的である。しかし、7.5mg/週で治療を開始した場合、6週後に効果不十分で増量が必要となる症例が66～97%であることから、開始時投与量は10mg未満であるべきでないとの勧告もある¹⁾。わが国では添付文書上の制限もあり、8mg/週以下

でスタートする。東海大70例のMTXの有効性と安全性を70例で前向きに検討した結果、1年後の継続例は58例で、最終投与量の内訳は週6mg：6例、8mg：21例、10mg：21例、12～12.5mg：8例、15mg：2例であった。週4mgでの有効例がなかったことから週6mgからの治療開始が適当と思われる。しかし、高齢(>70歳)、低体重(<40kg)、腎機能低下などリスクがある例では低用量で開始する。

表1 MTXの基本的投与法

①開始投与量	週6mgがstarting doseとして推奨される 例外)以下の危険因子: 低体重(<40kg), 高齢(>70), 腎機能異常(s-Cr>基準値)
②最大投与量	最大週15mg, 保険上の適用用量は週8mgを越える際は, 説明と同意が必要 6mg/週で投与開始後4~6週目で効果不十分であれば8mg/週に増量 効果の減弱(エスケープ現象)の際は, 週2mg増量 危険因子のある例は週8mgまでを上限とする
③葉酸の投与	全例に葉酸併用は必要でない 予防的併用: 週3~5mg, MTX最終投与から36~48時間後内服 投与量>8mg/週全例, 高齢者, 腎機能異常(s-Cr>基準値) 葉酸の潜在的欠乏(MCV>110) 治療的併用: 週5mg, MTX最終投与から36~48時間後内服 肝酵素上昇(AST, ALT>50IU/L, 2回連続あるいは>基準値×3) 口内炎, 消化管症状(嘔気, 下痢) 白血球減少<4000/μL, 血小板<100,000/μL, 大球性貧血(Hb<10g/dL) ロイコボリン救命投与: 白血球減少<2,000/μL, 血小板<50,000/μL, MTX関連リンパ増殖性疾患, 重篤な感染症, 重篤な肝障害
④投与開始時チェック項目	末梢血(MCV, 白血球分画), 肝機能(Alb含む), 腎機能, KL-6, 胸部XP(正側面), HBV, HCV(肝酵素>基準値, 輸血歴があれば), 免疫グロブリン 胸部XP異常所見, KL-6高値があれば胸部CT, SaO ₂
⑤副作用モニタリング	末梢血(MCV, 白血球分画), 肝機能(Alb含む), 腎機能, 以上1~2ヵ月ごと, IgG(3ヵ月ごと), 胸部XP: 6ヵ月から1年ごと

2 最大投与量

MTXの投与量別効果をDB-RCTで検討した成績では5~15mg/週の間で用量依存性が示されているが, 週15mgを超えると, 一部の治療効果の指標はプラトーに達してくる²⁾. 最近のdose escalation studyでは週15mg経口投与されている症例を筋注で週45mgまで増量しても, 有効率の増加はなかった³⁾. この結果は, RAに対するMTXの効果は週15~20mgでほぼ最大に達することを意味している.

厚生労働省研究班でMTX(8mg/週+葉酸5mg/週), BUC(200mg/日), 両者同時併用療法の有効性と安全性を検討した多施設協同二重盲験試験ではACR20, 50 responseはそれぞれ43.5%, 34.8%とブシラミン単剤と同等であった⁴⁾. 保険適用用量範囲内のMTXの有効性は海外の成績に比べて, はるかに低い有効率であり, 葉酸を併用すればさらに有効率が下がる可能性が大きいことを示唆する.

東海大学の検討では週8mgまでの投与量での

ACR20, 50, 70 responseは61.4%, 35.1%, 12.3%であるが, 最高週15~20mgまで投与すれば84.2%, 64.9%, 35.1%と海外データと同程度の高い有効率が得られる. また, MTX投与中に治療効果の減弱(エスケープ現象)をきたし, 週8mgで対応できなくなった症例が5.3%あったが, 増量して週10mg以上使用すれば効果が再現された⁵⁾. また, 東海大58例の1年後のX線上の骨・軟骨破壊進行を検討した結果, MTXの平均投与量は9.35mg/週(6~15mg/週)で, 骨びらんスコアが進行しなかった例が50%みられた. DAS<2.6以下の寛解例に進行例はなく, ACR 70 response, DAS good responseを満たした症例では非進行例が多かった. 一方, 厚生労働省研究班の臨床試験では, MTXとBUCの骨破壊進行抑制効果は同等であった. 保険適用内用量のMTXの関節破壊進行抑制効果は他のstrong DMARDsと同程度であるが, 週8mgを超えて使用すれば, 関節破壊進行阻止ができることを示唆する. 骨・軟骨破壊

進行の抑制・阻止が達成できる著効例や寛解例が週8mgを超えることにより増加することは重要な点である。東海大の検討ではMTX週15mgを超えて必要な症例は非常に少なく、わが国のRA患者の平均体重が米国より15kg少ないことを考えれば、最大投与量は15mg前後が適当であろう。

③ 投与方法

わが国では投与間隔は12時間ごとに1～2日にかけて分割投与することが多いが分1投与でも有効性、安全性に差はない。筆者は服薬コンプライアンスを考え、分1～2で週1日投与としている。

④ 第一選択薬として使用されるべき例

MTXもほかのDMARDsと同様に早期に使用するほど有効率、継続率、骨破壊進行抑制効果が優れ、エスケープ現象も少ない。比較的效果発現も速いので活動性が高く(DAS>5.1)、予後不良因子(RF陽性、抗CCP抗体陽性、既骨びらん)のある例ではなるべく早期から使用する。とくに、若年齢(<50歳)の症例は副作用頻度も少なく第一選択薬として使用すべきである。

⑤ 葉酸の使用法(表1)⁶⁾

a. 適応

葉酸併用投与により肝酵素上昇、血球減少症、口内炎、消化器症状など用量依存的副作用の予防・治療が可能である。米国では葉酸1～2mg/日の併用はRAに対する治療効果に影響しないため、MTX投与の全例に使用すべきとの立場である。筆者は投与量の少ないわが国では全例には必要がないとの立場である。その根拠は①葉酸併用により治療効果が減弱する症例がみられ、②MTX0.15mg/kg/週以下では用量依存性副作用頻度が少ない、③これらの副作用は発現後に葉酸を併用してもほとんど改善する、である。葉

酸予防投与の適応としては、用量依存的副作用の頻度が高くなるMTX0.2mg/kg体重以上の投与例、70歳以上の高齢者、腎機能低下例があげられる。

b. 葉酸投与量

筆者の検討では葉酸5mg/週の併用により約半数に治療効果の減弱がみられたが葉酸3mg/週では治療効果の減弱は30%以下で、副作用改善率変わらなかった。しかし、肝酵素の改善は上昇に対しては、週5mgのほうが改善が速かった。葉酸/MTX比=0.3～0.5:1の葉酸投与量で用量依存的副作用の大半は改善できることから、副作用の予防目的では葉酸3mg、治療目的では5mg/週が適当と考える。葉酸製剤とMTXの投与間隔については明確な結論はでていないが、フォリアミン[®]3～5mgをMTX最終服用後24～48時間あけて投与すれば効果に大きな差はない。フォリアミン[®]の併用により副作用が改善しても、臨床効果が減弱した場合は、筆者は葉酸を減量している。週2～4mgの間で調節すれば、副作用の再発なくRAに対する効果も持続する場合が多い(図1)。

⑥ 併用療法の基本薬として

DAMRDs併用療法を欧米では単剤より優れていると位置づけている。DB-RCTで有効性が確認できた併用療法の組合せは数少ないが、治療効果が明かな組み合わせを使用すべきである。わが国では厚生労働省研究班の調査研究によりMTX+ブシラミン同時併用療法が単剤に比べて有効率、骨破壊進行抑制効果において優れていることが示されている。

一方、欧米では生物学的製剤とMTXの併用が積極的に行われている。早期RAに対する生物学的製剤とMTXとの併用(infliximab: ASPIRE試験, etanercept: TEMPO試験, adalimumab: PREMIER試験, tocilizumab: CHARISMA 試

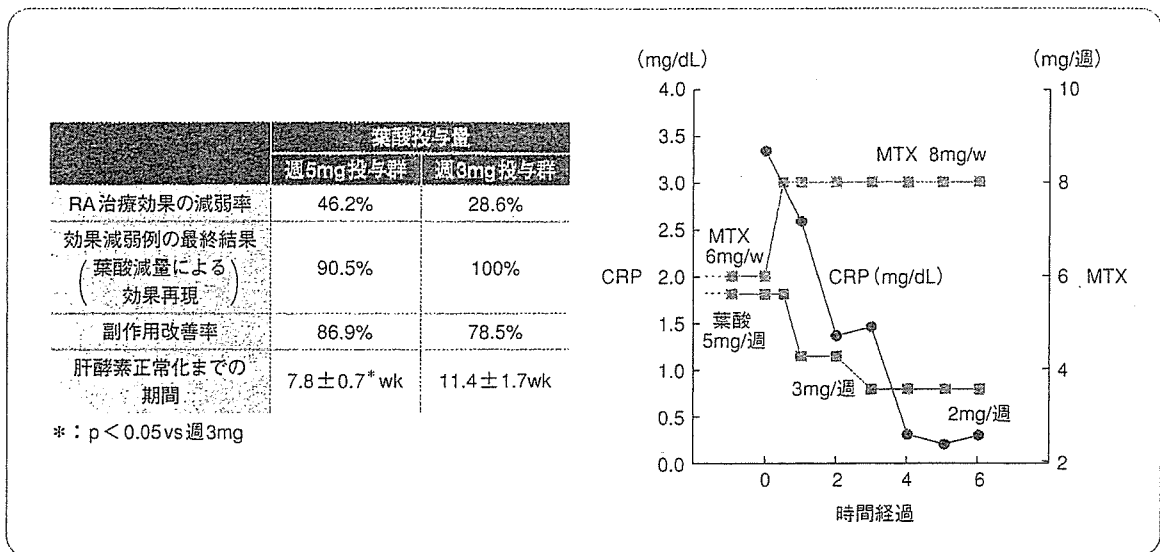


図1 葉酸投与のRA治療効果に及ぼす影響と副作用改善効果および葉酸量の調節によるMTXの臨床効果の増強

験)の有用性が報告されている。生物学的製剤の使用に当たっても有効性及び医療経済面を考

えらば、MTXとの併用が基本的なスタンスと考

Ⅱ. 注意すべき副作用

① わが国での重篤な副作用の発生状況

最も頻度が多いのは肝酵素上昇であるが、葉酸で改善し投与継続が可能である。注意すべき副作用は骨髄障害、間質性肺炎、感染症である(図2)。リウマトレックス適正使用情報No.11では195例の死亡例の報告が2005年12月31日までに報告されている⁷⁾。その内訳をみると骨髄障害70例(35.5%)、間質性肺炎68例(34.5%)、感染症31例(15.7%)で約85%を占める。問題点はこれらの副作用の8割以上が週6mg以下で発生している点と医師側の投与適応の決定や副作用発生時の対応あるいは患者の理解に不十分な点があることである。骨髄障害例の約40%は腎機能の低下があり、また発生時のロイコボリン投与の遅れや未施行も約40%みられる。また、間質性肺炎の症状発現後も投与が続けられていた症例が30%あるのは、患者の副作用に対する理解不足も影響している。

② モニタリングと対処法

副作用の管理には①禁忌例、慎重投与例の認識、②モニタリング、③発生時の速やかな対処の3つが重要である。また、モニタリングには副作用の発現しやすい時期を知る必要がある。一般的に、用量依存的副作用は投与開始後あるいは増量後の半年以内に起きることが多いので、この間は最低1ヵ月ごとに血液検査を行う。しかし、骨髄障害はいつでも発現しうるので注意する。同じ投与量でも、年齢に伴う腎機能の低下、脱水や併用薬の変更をきっかけに、骨髄障害がMTX開始後5年以上経ってから起きた例もある。用量依存性副作用は同時に起きることもある(肝酵素上昇と血球減少、血球減少と口内炎)ので、口内炎などがあるときはほかの副作用にも注意する⁸⁾。用量依存的副作用は肝酵素上昇や口内炎のように葉酸投与が有効で、継続できる場合が多い。血球減少

症は葉酸で改善することが多いが、正常値になるまでに時間を有することがあるので著明に減少する前に葉酸を併用する。重篤例には還元型葉酸製

剤であるロイコボリン投与を行う(表1)。

間質性肺炎はまれな副作用で発症頻度は1~2%といわれ、投与後6ヵ月以内に多い。発症機序

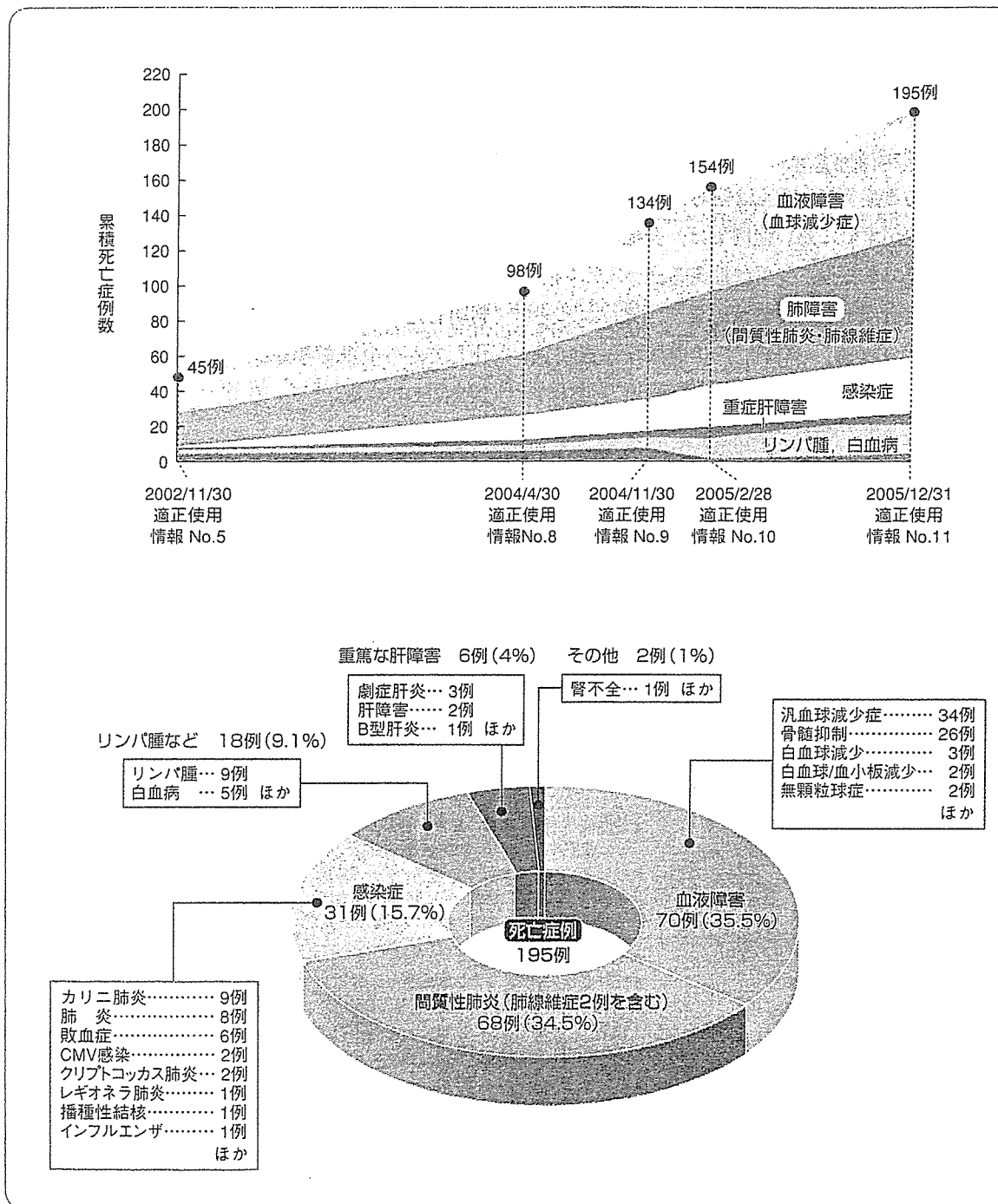


図2 MTX死亡例の年次推移と死亡原因の内訳 (リウマトレックス適正使用情報No.11)

は過敏反応で、ステロイドが奏功するが重症例では呼吸不全を起こし生命に危険を及ぼす。特徴的な臨床症状は、急性発症の乾性咳嗽、38℃以上の発熱、呼吸困難、低酸素血症である。胸部X線はびまん性間質性陰影や肺胞性浸潤影を呈するが初期はわかりにくいことがあり、疑われるときは胸部CT検査を行う。予知できないので初期症状を患者に十分に説明する。基礎に肺病変がある例に頻度が高いといわれる⁹⁾。RAによる間質性病変がある症例にMTXは絶対的禁忌ではないが、肺機能がすでに悪い症例では、発症時に重篤になるので、なるべく使用は控える。

肺炎、敗血症といった細菌感染に加え、ニューモシチス、真菌、CMV、帯状疱疹など日和見感染が年々増加している。危険因子はリウマチ性

肺病変、リンパ球減少、低IgG、低アルブミン血症であるので注意する。服用中に一般感染症や帯状疱疹に罹患した場合、1週間は休薬してもRAに対する効果は減弱しないので休薬するよう指導する。

そのほか、注意すべく副作用としてリンパ増殖性疾患(LPD)、B型肝炎劇症化がある。MTX関連LPDの約半数はMTX中止により2週間程度で自然退縮する。B型肝炎キャリアにMTXを投与した場合、MTX中止後に劇症化した症例が報告されている。輸血の有無はMTX開始時に確認し、もし使用中にHB-DNAが陽性であることが判明したらラミブジンを併用し、HB-DNAが陰性化してから中止を考える。副作用の管理、対策を表2にまとめる。

表2 注意すべき副作用の予防、対策、対処法

	危険因子/病因	予防対策とモニタリング	発現時の対応法
骨髄障害	<ul style="list-style-type: none"> ■ 高齢者(>70歳) ■ 低体重 ■ 腎機能低下* ■ NSAID複数併用 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 定期検査(開始、増量後6ヵ月間はとくに) ■ 葉酸欠乏状態のモニタリング MCV > 110 fl, 5f/数ヵ月以上の上昇 Homocysteine F > 12.0, M > 16.0 ■ 危険因子がある場合は少量からの開始 ■ 血球減少傾向の際は葉酸の併用 	<ul style="list-style-type: none"> ■ MTXの速やかな中止 ■ ロイコボリン救命法 白血球減少: *G-CSF投与 *感染症対策 ■ 血小板減少: *血小板輸血
間質性肺障害	<ul style="list-style-type: none"> ■ リウマチ性肺病変 ■ 糖尿病 ■ 用量と関係ない 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 治療開始前に胸部X線写真チェック(リウマチ性、非リウマチ性肺病変の有無)リウマチ性肺病変の存在は禁忌ではないがほかの治療薬がない場合に限る。 ■ 肺機能がすでに悪い例では発現時に重症化するので使用は避ける ■ 初期症状(乾性咳嗽、発熱)を定期的に十分に説明する(とくに開始後6ヵ月間) ■ モニタリングにおける血清マーカー(KL-6など)の有用性は不明。発症時はKL-6は基準値範囲、SP-Dはやや高値のことが多い 	<ul style="list-style-type: none"> ■ MTXの速やかな中止 ■ 他原因の鑑別(b-D-グルカン、培養など) ■ KL-6は発症前に比べて軽度上昇している場合はあるが、発症時に1,000以上の高値を示すことは非常にまれ。著効の場合はリウマチ性肺病変を疑う ■ ステロイド大量投与(パルス療法を含む) ■ ロイコボリン救命法は無効
MTX関連リンパ増殖性疾患	<ul style="list-style-type: none"> ■ 高齢者 ■ EBV感染 	<ul style="list-style-type: none"> ■ EBV感染を疑うときは一時休薬 ■ 初期症状(発熱、リンパ節腫脹およびリンパ節外病変、LDH上昇、sIL-2R高値)に注意 	<ul style="list-style-type: none"> ■ MTXの速やかな中止 ■ 中止後2週間でリンパ節腫脹など臨床症状の改善傾向なければ化学療法を考慮
B型肝炎劇症化	<ul style="list-style-type: none"> ■ HB carrier 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 輸血歴がないか病歴をチェック ■ AST/ALT異常などHBV感染を疑う所見のチェック ■ Carrierなら使用しない 	<ul style="list-style-type: none"> ■ HB陽性(HB-DNA陽性)が判明したらラミブジン併用も考慮(専門医と相談)。HB-DNAが陰性化したら中止を考える

*: MTXクリアランスはクレアチニンクリアランスと相関する¹⁴⁾



参考文献

- 1) Pavy S, Constantin A, Pham T, et al: Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*, 73: 388-395, 2006.
- 2) Seideman P: Methotrexate-the relationship between dose and clinical effect. *Br J Rheumatol*, 32: 751-753, 1993.
- 3) Lambert CE, et al: Dose escalation of parenteral methotrexate in active rheumatoid arthritis that has been unresponsiveness to conventional doses of methotrexate. *Arthritis Rheum*, 50: 364-371, 2004.
- 4) Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka HI, et al: Therapeutic effects of the combination of methotrexate and bucillamine in early rheumatoid arthritis: a multicenter, double-blind, randomized controlled study. *Mod Rheumatol*, 15: 323-328, 2005.
- 5) 鈴木康夫, 野口 淳, 田島千秋: 慢性関節リウマチ (RA) に対するメトトレキサート療法中にみられる治療効果の減弱 (エスケープ現象) に関する研究. *リウマチ*, 38: 6-13, 1998.
- 6) 鈴木康夫, 若林孝幸, ジャクソン加奈子: RAに対するメトトレキサート療法における葉酸使用法. *リウマチ科*, 32: 293-300, 2004.
- 7) リウマトレックス®カプセル適正使用情報. vol, 11, ワイス株式会社, 2005. 3.
- 8) Suzuki Y, Uehara R, Noguchi A, et al: Elevation of hepatic aminotransferases during low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. Risk factors and response to folic acid. *Scand J Rheumatol*, 28: 273-281, 1999.
- 9) Saravanan V, et al: Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 43: 143-147, 2004.

許諾済複写物シールについてのお知らせ

日本著作出版権管理システム

JCLSが許諾した複写物には、許諾済複写物シールが貼付されています。

日本著作出版権管理システム (JCLS) が正規に許諾した複写物のうち、

- ① スポット契約 (個人や団体の利用者が複写利用のつど事前に申告してJCLSがこれを許可する複写利用契約) の複写物
- ② 利用者による第三者への頒布を目的とした複写物
- ③ JCLSと利用契約を締結している複写事業者 (ドキュメントサプライヤー=DS) が提供する複写物

については、当該複写物が著作権法に基づいた正規の許諾済複写物であることを証明するため、下記見本の「許諾済複写物シール」を2006年1月1日より複写物に貼付いたします。

なお、社内利用を目的とした包括契約 (自社の保有資料を自社で複写し、自社内で使用) 分の複写物にはシール貼付の必要はありません。



シール見本 (実物は直径17mm)

許諾済複写物シールについてのお問い合わせは、
 (株)日本著作出版権管理システム (JCLS) までお願い申し上げます。
 電話 03-3817-5670、Fax 03-3815-8199、E-mail: info@jcls.co.jp