

# MTXの上手な使い方

福田孝昭 久留米大学医療センター・リウマチ膠原病センター  
(2011年、第12回博多リウマチセミナー)

はじめに

2010年9月、日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会より「関節リウマチ診療におけるメトトレキサート(MTX)診療ガイドライン」<sup>1)</sup>が発表された。その序にはこのように記されている。RA 治療の最大の目的は骨・軟骨破壊を極力抑制し、関節機能、生活動作を維持し、さらには生命予後を改善することである。近年の薬物療法の進歩によって、RA の治療体系にはパラダイムシフトがもたらされ、発症早期から低分子疾患修飾性抗リウマチ薬/低分子経口抗リウマチ薬(低分子DMARDs)による積極的な治療を行い、タイトコントロールにより寛解を目指す治療戦略が国際標準となった。<sup>2)3)</sup>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、Quality of Life (QOL)改善効果に加え、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低分子DMARDs である。その長期にわたる有効性と安全性、他の低分子 DMARDs や生物学的製剤との併用における有用性から RA 治療のアンカードラッグに位置づけられ、リウマチ医が最も頻用している低分子DMARDs である。<sup>4)</sup>わが国では、MTX はセカンドラインドラッグであり最大使用量が8mg/W と欧米に比し使用に制限が設けられ、RA 治療に大きな問題となっていたが、リウマチ専門医が上限を超して使用する頻度が増し、その有効性と副作用頻度がさほどでもないことが、多くの施設より報告されたことから、「MTX は必要に応じて週 16mg まで増量することにより、RA 治療の有効性は向上し、安全性には有意の変化は認められない」<sup>5)</sup>という調査報告書を厚生労働省へ提出し、MTX 成人用量の増量についての公知申請が行われ、現在審査中である。今後は、成人 RA に対しても 8mg/週を超えた使用が可能になることが期待される。このガイドラインは、現時点では印刷できないが、簡易版<sup>6)</sup>については印刷も可能である。MTX に関しては、ほとんど全てのことが網羅されており、参考

表1 リウマチ性疾患とくにRAにおけるMTX使用法に関するエビデンスに基づく勧告

勧告	エビデンスレベル	勧告グレード	一致平均 (SD)
MTX開始にあたって必要なワークアップ：MTX副作用の危険因子の臨床的評価(アルコール摂取量を含む)、患者教育、AST、ALT、末梢血、アルブミン、クレアチニン、胸部X線、HIV、HBV、HCV、空腹時血糖、脂質、妊娠反応を考慮	4	C	8.2 (1.9)
経口MTXは10~15mg/週で開始すべきである。その後、臨床効果や副作用をみながら最高20~30mg/週まで2~4週間ごとに週5mg増量する。十分な臨床効果が得られない場合や、忍容性が悪い場合は非経口投与を考慮すべきである	2b	B	7.8 (2.6)
MTX治療の際は、週5mgの葉酸投与が強く勧められる	1a-	A	7.5 (2.7)
MTXを投与あるいは増量後、維持量に達するまでは1ヵ月~1ヵ月半ごとにALT (AST)、クレアチニン、末梢血検査をするべきである。それ以降は、1~3ヵ月ごとに副作用と危険因子に対する臨床評価を診察時に行うべきである	4c		8.1 (2.1)
AST/ALT値が基準値上限の3倍以上に上昇したときAST/ALT値が基準値上限の3倍は超さないが高値を持続したらMTX投与量を調節すべきである。MTX中止後もAST/ALT値が基準値上限の3倍以上持続したら、診断的検査を考慮すべきである	2b	C	7.4 (2.3)
その安全性プロフィールから、MTXは長期使用するのに適している	2b	B	8.7 (1.9)
DMARDs未使用の患者においては、MTX単剤治療のほうが他のDMARDsとの併用療法よりも有効性/安全性のバランスにおいて優れている。もし、MTX単剤治療で十分な疾患コントロールが達成できなかったら、MTXをアンカーとして併用療法を考慮すべきである	1a-	A	8.3 (2.1)
整形外科的な手術を行う関節リウマチ患者においては、MTXを術周期に安全に継続できる	1b	B	8.8 (1.9)
MTXは妊娠を計画している男性および女性患者では、最低3ヵ月使用すべきでない。また妊娠中、授乳中も使用すべきでない	4	C	8.2 (2.7)
MTXはステロイドを減量する目的で、巨細胞動脈炎、リウマチ性多発筋痛症に投与が勧められる。また、全身性エリテマトーデスや(若年性)皮膚筋炎の患者にも考慮することができる	1b	B	7.7 (2.1)

とされた。リウマチ性疾患とくにRAにおけるMTX使用法に関するエビデンスに基づく勧告がどのようなエビデンスレベルにあるかを、表1に示す。

ここでは、上手な使いかたと題して、一般的な使用法を論ずるとともに、投与している際に、実際困ったことに対してどのように対応したらよいかを中心に述べることにする。

まずは、ガイドラインに述べられている内容をまとめる。

MTX 使用に関して、どのような事が推奨されているであろうか。

### 実際の適応

**推奨：**他の低分子 DMARDs の通常量を 2-3 ヶ月継続投与しても、治療目標に達しない RA 患者が適応であるが、予後不良と思われる患者では、リスク・ベネフィットバランスに鑑みて、MTX を第 1 選択薬として考慮してもよい。予後不良因子とは、HAQ-DI 高値、骨びらんの存在、関節外症状の存在、リウマトイド因子または抗 CCP 抗体陽性や高い疾患活動性 などがあげられる。

**禁忌** 薬剤の添付文書と一部異なるので、表に示す。参照されたい。(表 2)

表 2 MTX 禁忌

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

1. 妊婦又は妊娠している可能性やその計画のある患者、授乳中の患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 重症感染症を有する患者
4. 重大な血液・リンパ球系障害を有する患者  
上記の判定には、以下の基準を参考とする
  - (1)白血球数 < 3,000/mm<sup>3</sup>
  - (2)血小板数 < 50,000/mm<sup>3</sup>
  - (3)骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、赤芽球癆の病歴のある場合
  - (4)過去5年以内のリンパ球増殖性疾患の診断あるいは治療歴のある場合
5. 肝障害を有する患者
  - (1)AST/ALT値が基準値上限の2倍を超える場合
  - (2)B型またはC型の急性・慢性活動性ウイルス性肝炎を合併している場合
  - (3)肝硬変と診断された場合
6. 高度な腎障害を有する患者  
高度腎障害による投与禁忌の判定には、以下の基準を参考とする。  
腎糸球体濾過量(GFR) < 30ml/分、あるいはそれに相当する腎機能障害
7. 胸水、腹水が存在する患者
8. 高度な呼吸障害を有する患者  
上記の判定には、以下の基準を参考とする
  - (1)低酸素血症の存在(室内気でPaO<sub>2</sub> < 70 Torr)
  - (2)呼吸機能検査で%VC < 80%の拘束性障害
  - (3)胸部画像検査で高度の肺線維症の存在

### 慎重投与

高齢者、感染症を合併、あるいは反復する患者、血液・リンパ系障害を有する患者、低アルブミン血症を有する患者、肝障害を有する患者、腎障害を有する患者、呼吸器障害を有する患者などである。

### 用量

#### 1) 開始時投与量

**推奨：**MTX は原則、1週間当たり 6mg で経口投与する。開始時投与量は副作用危険因子や疾患活動性、予後不良因子を考慮して、適宜増減する。

#### 2) 増量及び最大投与量

**推奨：**MTX 治療開始後、4~8 週経過しても効果が不十分であれば増量する。認容性に問題なければ最大承認用量の 8mg/週までは増量する。効果が不十分であれば、16mg/週まで漸増することにより、RA に対する有効性はさらに向上する。

## 用法

**推奨：**1週間当たりのMTX投与量を1回または2~3回に分割して、12時間間隔で1~2日間かけて経口投与する。1週間当たりの全量を1回投与することも可能であるが、8mg/週を超えて投与する時は、分割投与が望ましい。

## 併用療法における基本薬として

**推奨：**他の低分子DMARDsや生物学的製剤と併用して使用する際、MTXの用量は、MTX単剤治療の場合と同量使用できる。

**表3 葉酸使用方法**

(1) 製剤はフォリアミン <sup>®</sup> 、ロイコボリン <sup>®</sup> 、があるが、通常はフォリアミン <sup>®</sup> を使用
(2) 予防投与：週10mgあるいは0.2mg/kg体重以上になると肝機能異常は約10倍増加するので予防投与が必要 フォリアミン <sup>®</sup> 3 (~5) mg (MTX投与量の1/3 ~ 1/2量/週) MTX最終投与から24~48時間後に内服
(3) 治療的投与：肝酵素上昇、口内炎、軽度の血球減少などは葉酸併用しながらMTX投与を継続できる フォリアミン <sup>®</sup> 5mg、MTX最終投与から24~48時間後に内服 葉酸併用後、RAに対する治療効果が減弱した場合は、葉酸の投与量を漸減(週1mg単位で調節が可能)
(4) 重篤な副作用の救済：骨髄障害など重篤な副作用発現時は、MTXをまず中止。ロイコボリン救済療法を行う。ロイコボリン <sup>®</sup> (カルシウムホリナート)6時間ごと経口、経静脈投与。1日量としてMTX投与量の最低3倍量を副作用が改善するまで

## 葉酸の投与方法

**推奨：**葉酸製剤の併用投与は、容量依存性副作用の予防・治療に有効であり、必要に応じて考慮する。MTX8mg/週以上投与する際や副作用リスクが高い症例では、葉酸併用投与が強く勧められる。葉酸製剤は5mg/週以内を、MTX最終投与後24~48時間後に投与する。葉酸製剤は、通常、フォリアミン<sup>®</sup>を使用するが、重篤な副作用発現時には、活性型葉酸製剤ロイコボリン<sup>®</sup>を使用する。使用法のまとめを表3<sup>7)</sup>に示す。

**表4 投与前のスクリーニング検査項目**

	項目
<b>血液検査</b>	
全ての患者	末梢血検査(白血球分画)、赤沈、生化学検査(AST、ALT、アルブミン、血糖、Cr、BUN、LDH、ALP、IgG、IgA、IgM)、HBs抗原、HCV抗体
肝炎・キャリアの家族歴、肝炎の既往歴、輸血歴などがある場合	HBs抗原、HBc抗体、HBV-DNA定量を追加
<b>尿検査</b>	蛋白、糖、ウロビリノーゲン、尿沈渣
<b>肺疾患関連検査</b>	
全ての患者	胸部X線写真(正面、側面)
間質性肺病変や呼吸器合併症が疑われる場合	経皮的酸素分圧(SpO <sub>2</sub> )、胸部HRCTおよび肺線維化マーカー(KL-6、SP-Dなど)を追加

アミン<sup>®</sup>を使用するが、重篤な副作用発現時には、活性型葉酸製剤ロイコボリン<sup>®</sup>を使用する。使用法のまとめを表3<sup>7)</sup>に示す。

## 投与前のスクリーニング検査 (表4)

**推奨：**投与前に、RA活動性評価ならびにMTX副作用の危険因子の評価に必要な末梢血検査、赤沈、一般生化学検査、免疫血清学的検査ならびに肝炎ウイルスのスクリーニング検査、胸部X線検査を実施する。

表5 投与前のスクリーニング検査（安全性）

	項目	頻度
一般身体所見	脱水症状、口内の荒れ、 咳嗽、息切れなど	
血液検査	末梢血検査（白血球分 画、MCVを含む）、赤沈、 CRP、生化学検査（AST、 ALT、アルブミン、血糖、 Cr、BUN）	2 - 4 週ごと（開始時ま たは増量後 6 ヶ月間） 4 - 8 週ごと（その後）
尿検査	尿、一般検査	
<b>肺疾患関連検査</b>		
全ての患者	胸部X線写真（正面、側 面）	無症状なら年 1 回
胸部疾患合併例	胸部X線写真（正面、側 面）	年1-2回
	胸部HRCTおよび肺線維化 マーカー（KL-6、SP-Dな ど）や -Dグルカンを追加	適宜

投与中のモニタリング（表5）（表6）

**推奨：**投与開始後、安全性と有効性のモニタリングを行う。一般検査はMTX 開始後あるいは増量後、6 ヶ月以内は2～4 週毎に行うのが望ましい。項目として、末梢血検査（MCV、白血球分画を含む）、赤沈、CRP、生化学検査（AST、ALT、アルブミン、血糖、Cr、BUN）および尿一般検査を実施する。投与量が決まり、有効性が確認された後は、4～8 週毎に検査を施行する。胸部 X 線検査は年 1 回施行する。有効性の判定には、RA の疾患活動性と関節画像の両者による評価が望ましい。

表6 投与前のスクリーニング検査（有効性）

	項目	頻度
疾患活動性評価	DAS28などの疾患活動性指 標	治療開始時は4-8週ごと、 低疾患活動性・寛解を 3ヶ月以上維持後は1 2 週ごとまで延長可能
血液検査	赤沈、CRP、MMP-3	
<b>関節画像検査</b>		
1. X線検査	手・足部 その他罹患関節	少なくとも年1回
2. 関節超音波検査	同上	可能な場合、適宜

周術期の対応

**推奨：**整形外科予定手術の周術期において、MTX は継続投与できる。整形外科予定手術以外の手術やMTX12.5mg/週以上の高用量投与例における手術の際には、個々の症例のリスク・ベネフィットを考慮して判断する。

妊娠・授乳希望への対応

**推奨：**MTX 投与に当たり、児へのリスクを説明し、内服中は避妊を要請する。MTX を投与中のRA患者が妊娠を希望した場合には、女性でも男性でも妊娠計画の少なくとも3ヶ月前にはMTX を中止することが推奨される。授乳中のMTX の投与は禁忌である。

副作用への対応 おもな副作用対策は表7<sup>7)</sup>に示す。

**推奨：**MTX 開始時には、副作用予防、早期発見・治療のために、主な副作用の初期症状を十分説明し、投与継続中も患者教育を繰り返し実施する。骨髄障害、間質性肺炎、感染症などの重篤な副作用については、危険因子の評価と予防対策を実施し、発生時には適切な 対処をすみやかに行う。

重篤な副作用への対応

1. 骨髄障害

**危険因子：**腎機能障害、高齢、葉酸欠乏、多数薬剤の併用、低アルブミン血症

**予防対策：**

過量投与を未然に防げるように、薬剤師との連携を密にする。

高度の腎機能障害（GFR<30mL/分）を有する患者に対しては投与しない。軽度腎障害がある患者（GFR<60mL/分）や、薬剤性骨髄障害の既往を有する患者に対する投与は慎重にする。

葉酸製剤を併用し、高齢者ではMTX の大量投与を避ける。

白血球分画、MCV、腎機能をモニタリングする。

### **発生時の対処法**

骨髄障害発症時には直ちにMTX を中止し、専門医療機関に紹介する。

頻回に末梢血液検査を行って、骨髄の回復を確認する。

重症な場合（大球性貧血< 8g/dL、白血球< 1,500/mL、血小板< 50,000/mL）では、活性型葉酸であるロイコポリンレスキューと十分な輸液、支持療法を行う。

### **2．間質性肺炎(MTX 肺炎)**

**危険因子：**

既存のリウマチ性肺障害、高齢、糖尿病、低アルブミン血症、過去のDMARDs 使用歴。

危険因子がない症例での発生も少なくない。

**予防対策：**

患者にMTX 肺炎の初期症状を説明し、症状が急性あるいは亜急性に出現した場合のMTX の中止、医療機関への連絡、および可及的速やかな受診を指示しておく。

### **発生時の対処法**

MTX を直ちに中止した後、専門医療機関に紹介し、MTX 肺炎、呼吸器感染症、RA に伴う肺病変を鑑別する。必要に応じ呼吸器専門医にコンサルトする。

MTX 肺炎が疑われた場合はMTX を中止後、直ちに副腎皮質ステロイド大量療法をおこなう。重症度に応じて副腎皮質ステロイドパルス療法を併用する。

必要に応じて、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、抗菌薬などを併用する。状況に応じて、真菌性・ウイルス性肺炎に対する治療も開始する。

副腎皮質ステロイドにて加療中には、新規の肺感染症に留意する。

MTX の再投与は行わない。その後のRA 治療薬による薬剤性肺炎の発現にも十分留意する。

### **3．感染症**

**危険因子：**

高齢、既存肺疾患、副腎皮質ステロイド使用、関節外症状、糖尿病、腎機能障害、骨髄障害、日和見感染症の既往、慢性感染症の合併

**予防対策：**

合併感染症の治療を先行させ、治癒を確認する。

肺炎球菌ワクチン（65 歳以上）、インフルエンザワクチン接種を積極的に実施する。

総合的に結核再燃のリスクが高いと判断される症例には、イソニアジドによる潜在性結核の先行治療を考慮する。

総合的にニューモシスチス肺炎の発症リスクが高いと判断される症例には、スルファメトキサゾール・トリメトプリムによる化学予防を考慮する。

### **発生時の対処法**

直ちにMTX を中止し、適切な医療機関に対応を依頼する。

病原体の同定を進め、適切な抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬などによる治療を行う。必要に応じて、感染症専門医などにコンサルトする。

### **4．肝障害(HB 再活性化を含む)**

**危険因子：**

慢性ウイルス性肝炎、肝炎ウイルスキャリア、その他の慢性肝疾患、AST/ALT が正常の2 倍を超える肝機能障害

## 予防対策：

用量依存性肝機能障害の予防には、葉酸製剤を併用が推奨される。

B 型肝炎ウイルスキャリアのRA 患者では、MTX の投与を極力回避する。やむを得ず投与する場合には、抗ウイルス薬の予防投与を併用し、慎重にモニタリングする。

C 型肝炎ウイルスキャリアのRA 患者では、MTX 投与開始前に消化器内科専門医などへのコンサルトを考慮し、リスク・ベネフィットバランスを慎重に検討する。

## 発生時の対処法

肝炎ウイルスキャリア・既感染患者における肝障害： 肝炎ウイルスキャリア・既感染患者に、肝機能障害が発現した場合には、MTX 中止の可否も含めて、直ちに消化器内科専門医にコンサルトする。MTX 中止にともなう劇症化が報告されている。

肝炎ウイルス非感染患者における肝障害： MTX 投与中のAST/ALT が正常上限の3 倍以内に上昇した場合には、MTX 投与量を調整する、あるいは葉酸製剤を開始または増量する。

AST/ALT が正常上限の3 倍以上に増加した場合には、MTX を一時中止もしくは減量し、葉酸製剤を連日投与する。肝機能が改善しない場合には、肝機能障害の他の原因を検索するとともに、専門医へのコンサルトを考慮する。

## 5 . リンパ増殖性疾患

危険因子： 明らかな危険因子の報告はない。

予防対策： リンパ増殖性疾患の既往や骨髄異形性症候群を有する患者には投与しない。

## 発生時の対処法

MTX 治療中に、原因不明の発熱、寝汗、体重減少、リンパ節腫大、肝脾腫、白血球分画の異常、貧血・血小板減少、高LDH 血症を認めた場合には血液内科にコンサルトし、リンパ増殖性疾患も鑑別する。MTX 関連リンパ増殖性疾患ではリンパ節外(皮膚・肺)が原発であることも多いので注意する。

リンパ増殖性疾患が確定診断された場合には、MTX を中止する。中止のみで寛解に至らなければ早期に専門医にコンサルトして化学療法を行う。MTX の再投与は行わない。

表7 主な副作用の対処法

	危険因子	予防対策	発現時の対処
血液障害	高齢者 (>70歳) 低体重、腎機能低下 脱水、NSAIDs過剰使用	・定期検査 ・葉酸欠乏状態(MCV)のモニタリング ・ハイリスク例は葉酸併用 ・初期症状：倦怠感、口のあれ、食思不振	・MTXの速やかな中止 ・ロイコボリン救命法 ・G-CSF投与、感染症対策 ・血小板輸血
間質性肺炎	明らかな危険因子不明 リウマチ性肺病変を指摘する 報告 肺病変がない例でも発現多い	・MTX開始後1年以内の発症が多い ・初期症状(発熱、乾性咳嗽)を患者に定期的に説明、早期受診を促す	・MTXの速やかな中止 ・PCPなど他疾患の鑑別 ・KL-6正常範囲、SP-D高値 ・ステロイド投与
感染症	ステロイド、生物製剤併用例、高齢者、既肺病変 リンパ球減少、IgG低値	・発熱、咳嗽など感染を疑うときはMTX休薬 ・結核、MAC、真菌感染を見逃さない ・ハイリスク例ではST合剤、INH併用	・早期発見、早期治療 ・MTX休薬 ・病原体検索、抗生剤投与

以上、基本的なMTXの投与法などについて述べた。MTXがRA治療のアンカードラッグであることは、今でこそリウマチ医に認識されているが、1999年保険収載になって数年間は、使用頻度は遅々として拡大しなかった。それは、厚生省の指示で、各地においてMTXの講演会が開催され、副作用のこと

をこと細かく説明したため、専門医の一部でしか処方が広がらなかったのであろう。2002年、福岡薬物治療フォーラムでリウマチ専門医にアンケート調査を行ったが<sup>8)</sup>、当時でも既に福岡地区では25%の患者にMTXが処方されていたことは驚きでもある。現在、欧米ではRA患者への処方率約60%、日本では約40%といわれている。生物学的製剤の処方の広がりが、丁度MTXの拡大時期に相当するようである。

1999年にリウマトレックス<sup>R</sup>が市販されたが10年を過ぎ、いわゆるジェネリック医薬品も使用可能となった、メトレート<sup>R</sup>錠については有効性・安全性など遜色がないことも報告されており<sup>9)</sup>、生物学的製剤の進歩も相まって、患者さんの医療費出費もかさんでいる状況から、処方内容の検討も今後必要になるであろう。

## 文献

- 1) [http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline\\_MTX.pdf](http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_MTX.pdf)
- 2) Smolen, J.S. et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* **69** :964-975, 2010
- 3) Smolen, J.S. et al. : Treating rheumatoid arthritis to target : recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* **69** : 631-637, 2010
- 4) Pincus, T. et al.: Methotrexate as the "anchordrug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* **21** (suppl 31) :S179-185,2003
- 5) メトトレキサート(MTX)の週8mgを超えた使用の有効性と安全性に関する研究 : 日本の3つのRA患者のコホート (IORRA, REAL, NinJa)研究. 日本リウマチ学会, 情報解析研究 <http://www.ryumachi-jp.com/pdf/MTXHighdose.pdf>
- 6) [http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline\\_MTX\\_e.pdf](http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_MTX_e.pdf)
- 7) 鈴木康夫, 山田千穂, 若林孝幸 : アンカードラッグとしてのメトトレキサート(MTX)の使い方. *Medical Practis*, **27** : 2097-2103, 2010
- 8) 福田孝昭 : [メトトレキサート(MTX)の臨床と問題点] 関節リウマチに対する MTX 処方治療調査. *リウマチ科*, **32** : 243-247, 2004
- 9) 生野英祐 : メトトレキサート 2mg 錠 (メトレート 2mg) の使用経験. *新薬と臨床*, **54** : 1306-1314, 2005