

MTX 増量の方法と注意点(新しい MTX 診療ガイドラインを中心に)

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
(2012 年、第 13 回博多リウマチセミナー)

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 DMARD である^{1~5)}。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 DMARD である⁶⁾。数々の比較試験の結果をみても、MTX の効果をしのぐ薬剤は、既存の抗リウマチ薬(生物学的製剤を除く)の中にはない。利点をまとめると、

- ① 関節の炎症を抑える効果が高い。
- ② 関節の破壊進行抑制効果あり。
- ③ 長期に渡って使用しても、他剤に比しエスケープしにくい。
- ④ 効果減弱した場合も、用量増加で再度効果が得られる。
- ⑤ 以上のような利点の割には、重大な副作用が起こりにくい。 などから、欧米のガイドラインでは MTX は第一選択薬であり、投与法は 10~15mg/週で開始し、有効性と安全性を考慮しながら 25~30mg/週まで増量することが推奨されている^{7~9)}。わが国では、長いこと第二選択薬であり最大投与量は 8mg までとされていたが、日本リウマチ学会より我が国における諸報告をまとめ「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、安全性には有意な変化は認められない」という調査報告書¹⁰⁾を厚生労働省へ提出した。それを受けて、MTX 成人用量の増量についての公知申請が行われ、2011 年 2 月に承認されたことにより、本邦でも、成人 RA に対して MTX16mg/週までの使用や第一選択薬としての使用が可能になった。一方で、MTX と関連が否定できない重篤な副作用も累積されており、禁忌症例への使用、副作用に対する対策が不十分、有効性の期待ができない低用量の使用や、過剰な葉酸投与など必ずしも MTX が適正に使用されていない場合も散見され、今後、高用量使用により新たな副作用の出現の可能性もあることより、日本リウマチ学会は RA の診療に当たる医師が MTX を適正に使用することを目的に、2010 年 9 月、MTX 診療ガイドラインを作成し、2011 年 2 月に適応や用量・用法の変更が承認されたことから、ガイドラインの推奨を一部改定し、書籍として刊行した¹¹⁾。緒言に、本ガイドラインの勧告は、あくまで診療上の意思決定を支援するためのものであり、リウマチ診療に携わる経験ある医師の判断に代わるものではなく、本ガイドラインは、RA 治療の経験を積んだ専門医を中心に、使用されることを期待している。

今回は、MTX の増量の実際とその注意点を中心に、このガイドラインに沿って解説する。

MTX 診療ガイドラインは第一章 適応、第二章 禁忌と慎重投与、第三章 用量・用法、第四章 葉酸投与法、第五章 投与開始前のスクリーニング検査、第六章 投与中のモニタリング、第七章 周術期の対応、第八章 妊娠・授乳希望への対応、第九章 副作用への対応より構成されている。与えられたテーマは、「MTX 増量の方法と注意点」であるが、すべてに重要な要点が含まれているので、それぞれの章の基本的な使用法の要点をここに転載する。

第一章.適応

RA と診断されて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 選択薬として考慮する。他の DMARDs の通常量を 2~3 ヶ月以上継続投与しても、治療目

標に達しない RA 患者には積極的に MTX の投与を考慮する。予後不良因子を (表 1) に示すが初期投与量を決定する際に参考となる。

表 1. RAの予後不良因子

米国リウマチ学会 Recommendation (2008)	欧州リウマチ学会 Recommendation (2010)
・HAQ-DI 高値などの身体機能制限	・高い疾患活動性
・骨びらん ・関節外症状	・早期からの骨びらん存在
・リウマトイド因子または抗シトルリン化ペプチド/蛋白抗体陽性	・リウマトイド因子または抗シトルリン化ペプチド/蛋白抗体陽性

第二章.禁忌・慎重投与

妊婦、本剤成分に対する過敏症、胸・腹水を認める患者や、重大な感染症や血液・リンパ系・肝・腎・呼吸器障害を有する患者は投与禁忌である。軽度の臓器障害を有する患者や、高齢者、低アルブミン血症を認める患者には、特に慎重に経過観察しながら投与する。

重要なポイントであるので、それぞれリスク因子、ならびに臓器障害に対する対応を (表 2) に示す。

表 2. MTX慎重投与患者とその対策

高齢者	
感染症を合併、反復する患者	
感染症リスク	対応
◆65歳以上の高齢者	◆肺炎球菌ワクチンの投与 インフルエンザワクチンの毎年投与
◆結核再燃のリスク高いと判断される例	◆イソニアジドによる化学予防 (300mg/日、低体重者では5mg/kg体重/日)
◆ニューモシチス肺炎の発症リスク高いと判断される例	◆スルファメキサゾール・トリメプリームによる化学療法予防 (1錠または顆粒1g/日を連日 or 2錠 または顆粒2g/日を週3回)
血液・リンパ系障害を有する患者	
状態	対応
◆白血球 < 4000/mm ³ 血小板数 < 100,000/mm ³ 薬剤性骨髄障害の既往	◆可能な限り葉酸を最初から併用
◆リンパ節腫脹	◆悪性リンパ腫の可能性を十分に除外した後、MTX投与開始
低アルブミン血症を有する患者	
肝障害を有する患者	
状態	対応
◆アルコール常飲者 ◆B型肝炎ウイルスキャリア	◆ 飲酒を控えるように指導 ◆MTX投与は極力避ける MTX投与と避けれない場合： 抗ウイルス薬による治療を先行 (消化器内科のコンサルト)
◆C型肝炎ウイルスキャリア	◆消化器内科専門医などへの相談を考慮してMTX投与検討
腎機能低下・腎障害を有する患者	
状態	対応
腎糸球体濾過量(GFR) < 60mL/分 あるいはそれに相当する腎機能を有する場合	葉酸併用しながら低用量より開始 ※症状、末梢血検査、肝機能の推移を注意深く観察
既存の肺障害のある患者	
<肺障害リスクファクター>	
喫煙者 肺疾患の既往 男性	糖尿病 低アルブミン血症 リウマチ肺・胸膜病変の合併 DMARDの前治療 高齢者

第三章.用量・用法 (図1)

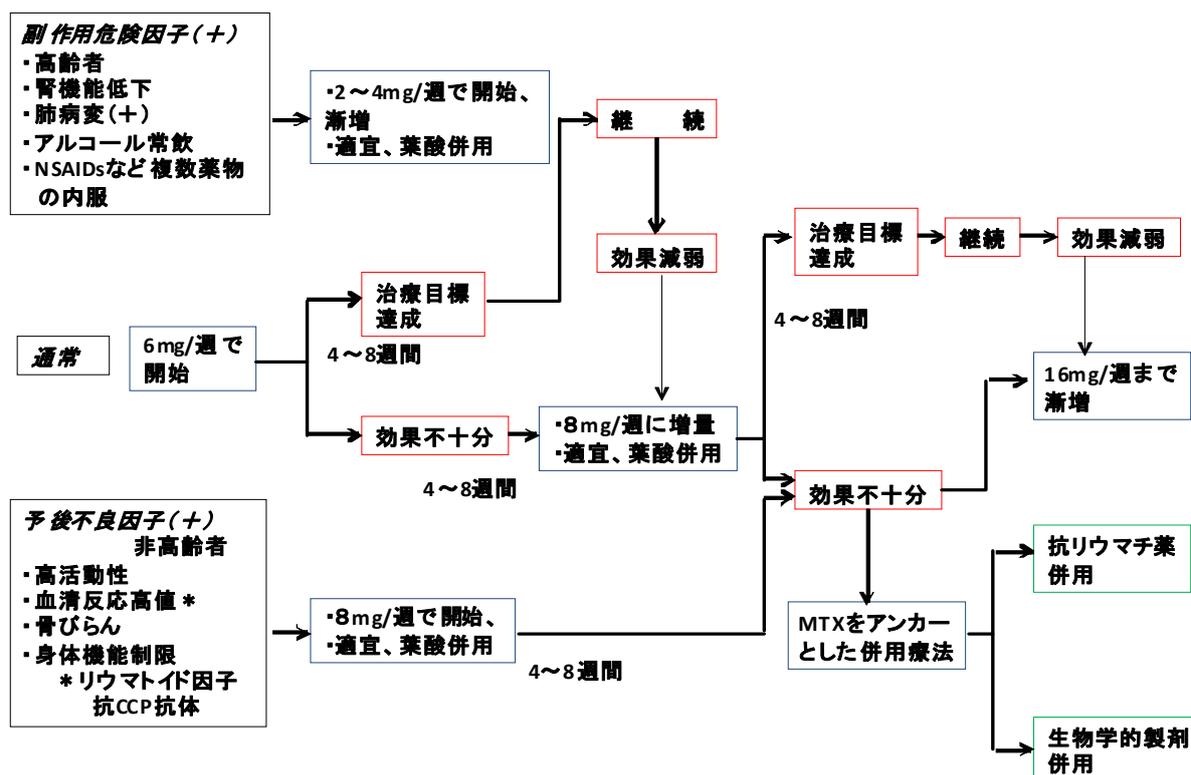


図1. MTX開始時投与量とその後の用量調節

◆用量

- 1) 開始時投与量：MTX は原則、1 週間あたり 6mg で経口投与を開始する。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) 増量および最大投与量：MTX 治療開始後、4～8 週間経過しても効果が不十分であれば増量する。忍容性に問題なければ、16mg/週まで漸増することにより、RA に対する有効性は用量依存的に向上する。

◆用法

1 週間あたりの MTX 投与量を 1 回または 2～4 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 週間あたりの全量を 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ときは、分割投与が望ましい。

◆併用療法における基本薬として

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 学単剤治療と同量使用できる。

第四章.葉酸の投与方法

葉酸製剤の併用投与は、用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。MTX 8mg/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®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®を使用する。

第五章.投与開始前のスクリーニング検査

投与開始前に、RA 活動性評価ならびに MTX の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。

第六章.投与中のモニタリング

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 週ごと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 週ごとに検査を施行する。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。

第七章.周術期の対応

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 MTX 12.5mg/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。

第八章.妊娠希望または授乳婦の対応

MTX 投与にあたり、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。授乳中は MTX の投与は禁忌である。

第九章.副作用への対応

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速やかに行う。

さて、第三章.用量・用法について考えてみる。

開始時投与量については、一般の RA 患者の場合、基本的には 6mg/週より開始する。しかし副作用危険因子すなわち、高齢者・低体重・腎機能低下・肺病変 (+)・アルコール常飲・NSAIDs など複数薬物の内服中の患者では、MTX の有効性と副作用発現は容量依存性があることが報告されていることより、より低容量 2~4mg/週から開始し、安全性を確認しながら増量する。一方、非高齢者で、かつ高活動性・血清反応高値 (リウマトイド因子・抗 CCP 抗体高値)・骨びらん・身体機能制限の認められる症例の場合、8mg/週より開始し、適宜、葉酸を併用する。

さて、問題点は増量のタイミングであるが、海外の報告では^{8,9)}、2~4 週後あるいは 6 週後と定められているが、有効性獲得までの必要時間ならびに最近の T2T の考え方から、4~8 週ごと RA 疾患活動性を評価し、効果が不十分であれば投与量を再考し、寛解もしくは低疾患活動性の目標に達しない場合は、用量を増やすことによりさらなる改善が期待できる。なお MTX も効果減弱はみられるので、その際は増量により再び効果が得られることが多く、安全性に考慮しながら増量を試みる。

最大投与量は、今回 16mg/週までとしたが、これは日本人の欧米人の体重差や、MTX の投与量別効果の二重盲検試験で検討した成績では 5~20mg/週の間で容量依存性が示されており、また 15mg/週を超えると、経口投与よりも皮下・筋肉内投与の方が有効性は高く、消化管症状が少ないことから決定された。高容量まで使用することにより、寛解例・著効例の増加が認められる一方、容量依存性副作用の頻度が増加し、免疫抑制作用が強まることを念頭に、定期的な副作用モニタリングを必ず行い、葉酸を適切に併用することが重要である。用法は海外においては単回投与が一般的であるが、海外の成績では、8mg/週以内では、投与方法による bioavailability に差はないが、8mg/週を超えて使用すると、分割投与の方が bioavailability は高い。したがって、MTX8mg/週を超えて使用す

る際は、1～2日かけて、1週当たりの投与量を12時間ごとに分割投与することが望ましい。しかし定まった投与法はいまだ模索中である。併用療法における基本薬として、1) DMARDs 併用療法における MTX は、欧米においてすべて基本薬となっており併用療法の有効性が示されている。ただし、日本においてはレフルノミドとの併用は、両罪の併用により免疫抑制作用が強力になり、また間質性肺炎、骨髄障害、肝障害の副作用が重複する事、レフルノミド関連間質性肺炎の発現率が高い本邦では推奨しない。2) 生物学的製剤との併用における MTX は、たとえ単剤で使用できる生物学的製剤でも MTX との併用でより高い有効率、著効率、寛解率、生活機能改善効果、関節破壊進行抑制効果が得られている。したがって、禁忌などなければ MTX との併用が勧められ、MTX の欧米での併用量から、減

ずる必要はないと考えられる。ただし、MTX との併用療法が、重症感染症の頻度がやや高い傾向があることより、感染リスクの高い症例においては、MTX 容量の減量も考慮したほうが良い。

MTX の使用は結果的に有効性の獲得と副作用の軽減であり、葉酸の併用をどうするか重要なポイントである (表 3)。

葉酸併用投与の基本的な考え方は、葉酸併用が副作用の予防・治療に有効な副作用と無効な副作用があることを知らなければならない。有効な副作用としては、消化器症状 (胃痛、嘔気、下痢)、口内炎、血球減少、肝酵素上昇などであり、無効な副作用としては、急性間質性肺障害、皮疹、関節症などである。なお、リンパ増殖性疾患についてはデータがない

葉酸製剤には、フォリアミン®とロイコボリン®がある。一般に副作用防止には、フォリアミン®を 5mg/週で十分である。葉酸と MTX との投与間隔との間に明確な結論はでていない。国内外の臨床成績から、MTX 投与 24～48 時間後に投与すれば臨床効果には大きな差はないと考えられる。ただし、葉酸 5mg/週の併用では、25-50%で治療効果の減弱が起きる可能性を念頭に置く必要がある。副作用が減弱されても、効果が減弱した場合は葉酸の減量は可能である。重篤な副作用の場合は、ロイコボリン®を用いる。

ロイコボリンレスキューは、ロイコボリン®錠 10mg を 6 時間ごとに投与する。ロイコボリン®の 1 日投与量は MTX 投与量の最低 3 倍を目安とする。ロイコボリン®投与は副作用が改善するまで投与する。

表 3. 葉酸投与を推奨するケースと用量・用法

副作用の予防目的	副作用のリスクが高い場合 ・腎機能低下例 ・高齢者 ・複数のNSAIDs使用例 高用量を投与する場合 ・高用量(0.2mg/kg体重以上)
副作用が発言した場合	・持続性肝酵素(AST, ALT, ALP)高値 ・軽度の白血球減少 ・軽度の血小板減少 ・MCV高値を伴う貧血 ・口内炎
用量・用法	・5mg(フォリアミン1錠)/週以内 ・MTX最終服用後24～48時間以内に投与
注意事項	・副作用が改善する一方、MTXの効果が減弱した場合は、葉酸を減量できる ・副作用の改善が得られない場合は、葉酸を10mg/週まで増量するか、MTXの減量を考慮する。 ・副作用が重篤な場合は、MTX投与を中止し、ロイコボリン投与による救済を行う。

最後に、副作用に対する対策を、列記する。

1. 患者教育

副作用の早期発見のためには重要な自覚症状とその対応を、十分知ってもらう必要がある(表4)。

表4. 副作用早期発見のための重要な自覚症状

自覚症状	可能性のある副作用	対応
<ul style="list-style-type: none"> ・発熱 ・咳嗽 ・息切れ ・呼吸困難 	重要な肺障害(細菌性肺炎、ニューモシシチス肺炎、間質性肺炎など)	左記の副作用が疑われる場合には、速やかにMTX使用を中止させ、精査する
<ul style="list-style-type: none"> ・食四不振 ・嘔吐 ・下痢 ・新たな口内炎 ・咽頭痛 	脱水などで、MTX血中濃度が著しく上昇したことによる骨髄障害(血球減少症) *特に高齢者の場合に多い	
<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐 ・倦怠感 	(慢性的な場合、症状が強い場合) MTX濃度の上昇、肝機能障害など	精査
<ul style="list-style-type: none"> ・皮下出血(出血傾向) 	血小板減少症(骨髄障害)	速やかに受診させ、末梢血検査などを実施する
<ul style="list-style-type: none"> ・尿量減少 ・下腿浮腫 ・体重増加 	腎機能低下	腎機能を確認し、機能低下を認める場合はMTXを減量あるいは中止する

2. 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：

- ①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。
- ②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。
- ③葉酸製剤を併用し、高齢者ではMTXの大量投与を避ける。
- ④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

- ①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。
- ②頻回に末梢血液検査を行って、骨髄の回復を確認する。
- ③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。

3. 間質性肺炎(MTX肺炎)

危険因子：

- ①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。
- ②危険因子がない症例での発生も少なくない

予防対策：

- ①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
- ②呼吸器病変が疑われた場合には、聴診、SpO₂、胸部XP、胸部CT(HRCT)を行うことが望ましい。

4. 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。慢性呼吸器感染症、腎機能障害、骨髄障害、日和見感染症(肺結核、ニューモシシチス肺炎、サイトメガロウイルス感染症など)の既往。

予防対策：

- ①合併感染症の治療を先行させ、治癒を確認する
- ②肺炎球菌ワクチン（65 歳以上）を接種する。
- ③インフルエンザワクチンを毎年接種する。
- ④ 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。
- ⑤ 総合的にニューモシ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（1錠または1g/日連日あるいは、2錠または2g/日週3回）による化学予防を考慮する。

発生時の対処法

- ② 直ちに MTX を中止し、適切な医療機関に対応を依頼する。
- ② 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。（図 2）¹²⁾

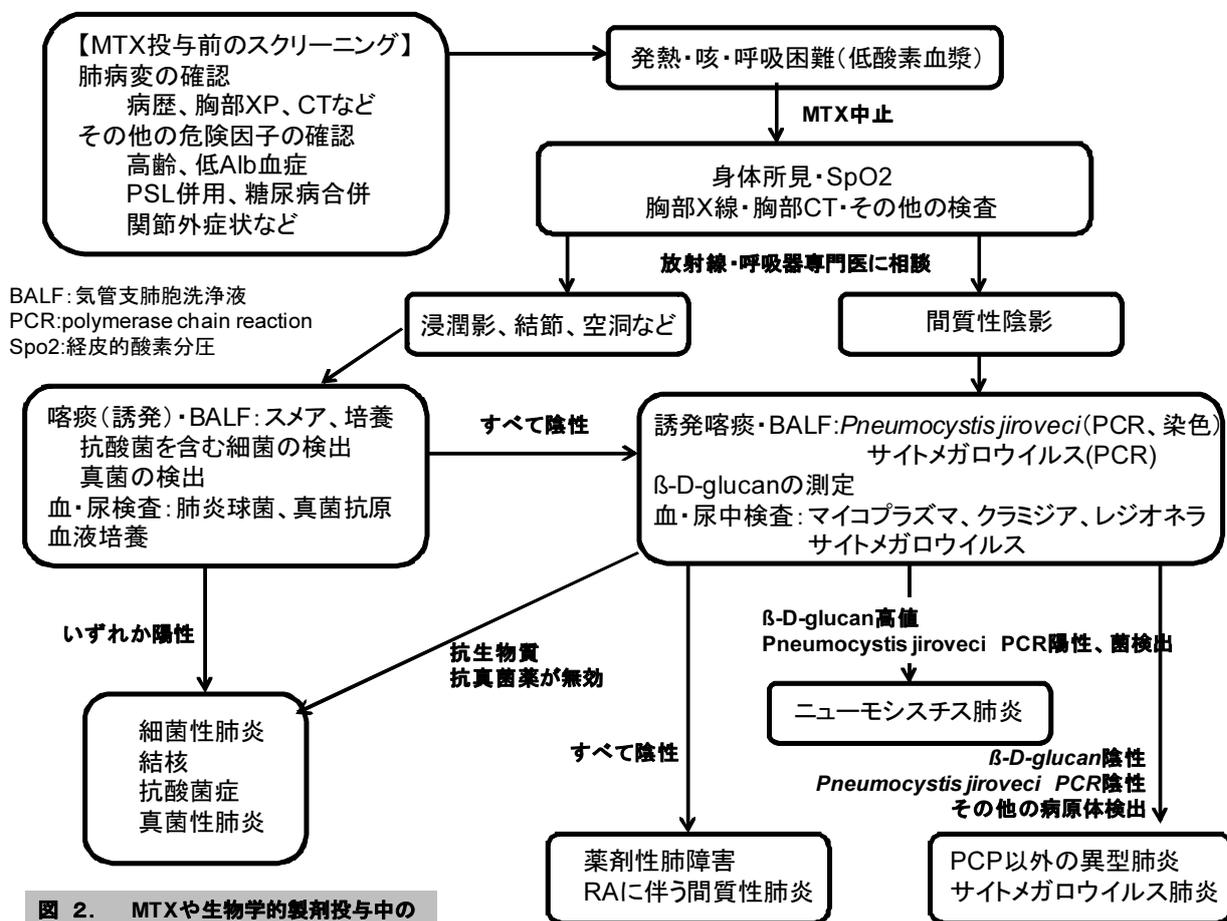


図 2. MTXや生物学的製剤投与中の発熱・咳・呼吸困難に対するフローチャート

5. 消化器症状

危険因子：明らかなものはない。

予防対策：葉酸製剤の併用など

発生時の対処法：①葉酸投与②アフタ性口内炎に日本人では、マレイン酸イルソグラジンが有効報告。③MTX服用日にドンペリドン、メトクロプラミドを試みる。

6. 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：

A：慢性肝疾患に対する対応：禁忌に該当するので投与しない。

B：肝炎ウイルスキャリア・既感染患者に対する予防対策：

①B型肝炎ウイルスキャリア・既感染患者のRA患者では、MTX投与中あるいは投与中止後の再活性化・劇症肝炎が報告されており、MTX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。

②C型肝炎ウイルスキャリアのRA患者では、同様の報告はないが、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。

C：用量依存性肝機能障害に対する予防対策

用量依存性肝機能障害の予防には、葉酸製剤を併用（5mg/週）が推奨される。

発生時の対処法

A. 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ので不用意に中止しない。

B. 肝炎ウイルス非感染患者における肝障害：

① 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。

② 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。

③上記によって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、消化器内科専門医へのコンサルトを考慮する。(図3)¹³⁾

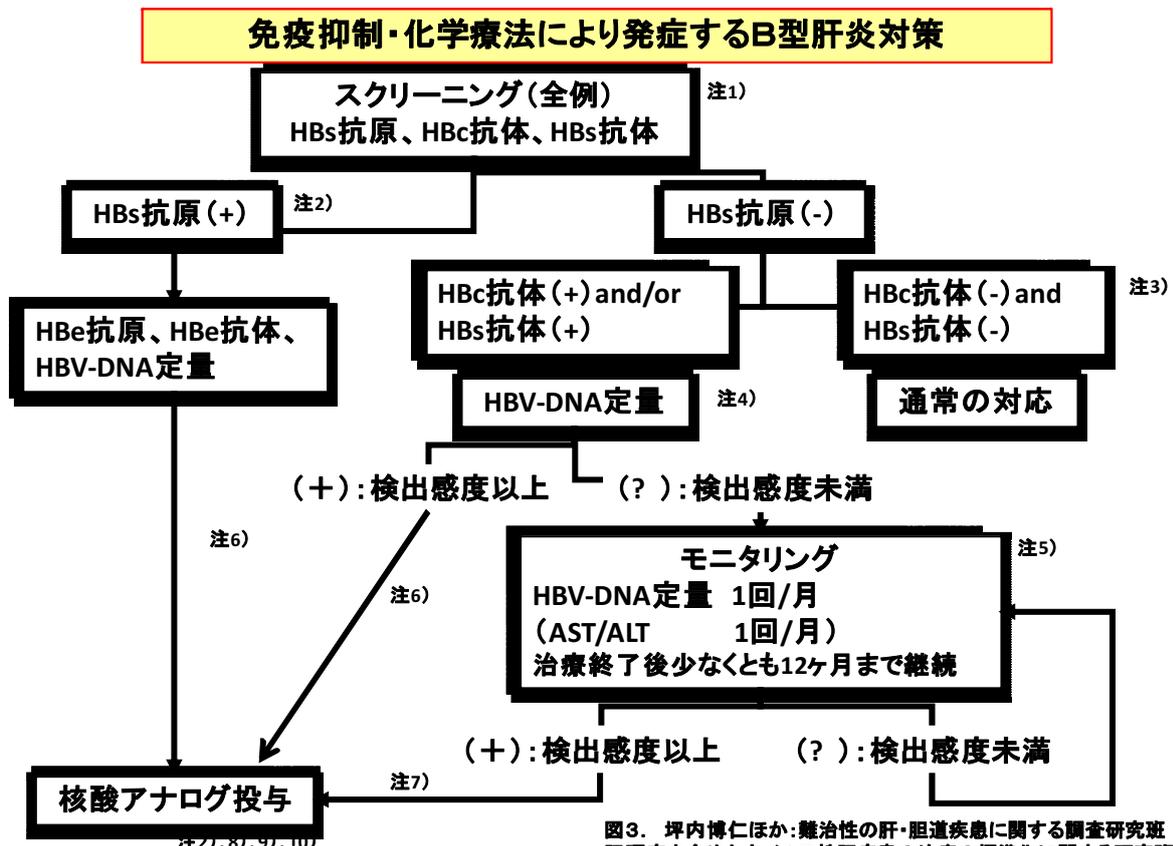


図3. 坪内博仁ほか:難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班
肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究班
免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン* 肝臓 50(1):38-42,2009

図3. に関する補足

*血液悪性疾患に対する強力な免疫・抑制化学療法中あるいは終了後にHBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部にHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。その他の疾患においても治療によるHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。また、ここで推奨する核酸アナログ予防投与のエビデンスはなく、劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注1) CLIA法で測定することが望ましい。

注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。全ての症例で核酸アナログ投与にあたっては肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注3) 初回治療時にHBc抗体、HBs抗体未測定の場合には抗体価が低下している場合があり、HBV-DNA定量検査などによる精査が望ましい。

注4) PCR法およびリアルタイムPCR法により実施する。より検出感度の高いリアルタイムPCR法が望ましい。

注5) リソキシマブ・ステロイド使用例、造血細胞移植例はHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。フルダラビンは強力な免疫抑制作用を有するが、HBV再活性化のリスクは不明であり、今後注意が必要である。

注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。

注7) 免疫抑制・化学療法中はHBV-DNA定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を開始する。

注8) 核酸アナログはエンデカビルの使用を推奨する。

注9) 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討して良い。

スクリーニング時にHBs抗原(+)例ではB型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合。スクリーニング時にHBc抗体(+)and/or HBs抗体(+)例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること。(但しHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)(3)この継続期間中にHBV-DNAが持続陰性化していること。

注10)核酸アナログ投与終了後12か月間は厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV-DNA定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を再開する。

7. 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考慮する。MTX 使用中にリンパ増殖性疾患が認められた場合には、再投与してはならない。

以上、MTX 増量可能となって、注意すべき点につきガイドラインより抜粋した。増量により、多くの患者さんが寛解もしくは低疾患活動性となることを期待する。

文献

- 1) Aletaha D and Smolen JS : Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. An observational study. J Rheumatol, 29 : 1631-1638, 2002
- 2) Jones G, Halbert J, Crotty M, Shanahan EM , Batterham M, Ahern M : The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis : a systematic review of randomized placebo-controlled trials. Rheumatology, 42(1) : 6-13, 2003

- 3) Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF, Block S, Solomon SD, Merriman RC et al. : Methotrexate in rheumatoid arthritis. A five-year prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*, 37 : 1492-1498, 1994
- 4) Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, G6m6r B et al. : A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 39 : 655-665, 2000
- 5) Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Wolfe F. : Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*, 359(9313) : 1173-1177, 2002
- 6) Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen JS. : Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 21(Suppl 31) : S179-185, 2003
- 7) Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma WJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. : Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*, 69 : 631-637, 2010
- 8) Smolen JS, Landew6 R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, 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
- 9) Visser K, Katchmar W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J et al. : Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E initiative. *Ann Rheum Dis*, 68(7) : 1086-1093, 2008
- 10) 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 つのコホート (IORRA, REAL, NinJa) 研究とエタネルセプトの市販後全例調査のデータベース解析, 日本リウマチ学会, 情報解析研究所 : <http://www.ryumachi-jp.com/pdf/MTXHighdose.pdf>
- 11) 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート(MTX)診療ガイドライン 2011 年版 : 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会/編 : 発行所 ; 羊土社
- 12) RA に対する TNF 阻害療法試行ガイドライン : www.ryumachi-jp.com/info/guideline_TNF_100930.html
- 13) 坪内 博仁その他 : 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策—厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告—*肝臓* 50 巻 1 号 38—42 (2009)