

MTX 治療のリスク管理

慶應義塾大学 リウマチ・膠原病内科

金子 祐子

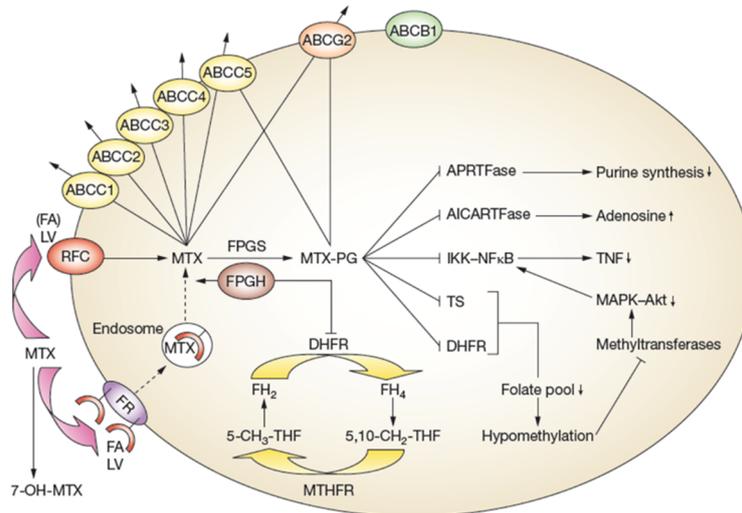
(2019年 第20回博多リウマチセミナー)

メトトレキサート (methotrexate; MTX) は関節リウマチの治療におけるアンカードラッグで安価で高い有効性があるが、副作用も決して少なくない。本稿では MTX の副作用とその管理についてまとめた。

1. MTX の作用機序と副作用

1) 葉酸代謝拮抗作用

MTX は葉酸代謝拮抗薬である。葉酸と拮抗して細胞内に取り込まれ、プリン代謝経路における二水素葉酸還元酵素を阻害して活性型葉酸生成を抑制し、核酸合成を阻害する (図 1)¹⁾。それにより免疫細胞の分化増殖を抑制して、免疫抑制効果を発揮する。



(図 1) 葉酸代謝と MTX¹⁾

2) MTX 用量と副作用

しかし核酸合成阻害作用は、さまざまな細胞に対して副作用をもたらす。特に細胞代謝回転の速い口腔・消化管粘膜、骨髄細胞、肝細胞は MTX の細胞障害の影響を受けやすく、用量依存性で、葉酸製剤併用により発生率が低下する。MTX 誘発性間質性肺炎は用量非依存性であり、葉酸併用で予防することはできない²⁾。リンパ増殖性疾患に関する用量依存性や葉酸の予防効果は現時点では明らかではない。

2. MTX 副作用の高リスク患者

1) 高齢

感染症リスクが高い

腎機能など生理機能が低下している

2)低 BMI

細胞内 MTX 濃度が高くなる可能性がある

3)腎障害

MTX は 90%以上腎排泄のためクリアランスが低下する

eGFR<60mL/min/1.73m²で慎重投与、<30は禁忌

4)肝障害

MTX に肝毒性があるため

5)肝炎ウイルスキャリア，既感染

特に B 型肝炎では再活性化から劇症化リスクがある

6)低アルブミン血症

血漿中遊離 MTX 濃度が高くなる

7)間質性肺炎など慢性肺疾患

MTX 誘発性間質性肺炎リスクが高くなるとされている

8)血球減少

骨髄細胞への副作用が増強される可能性がある

9)胸水・腹水

胸水・腹水中で MTX が高濃度となる可能性があり原則禁忌

3. リスク対策

3-1 MTX 毒性

1)MTX 毒性による副作用(図 2)

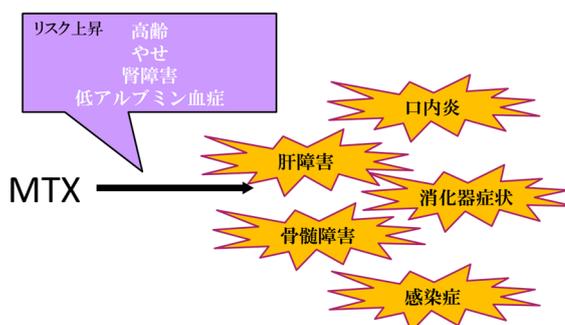
MTX 濃度が上昇しやすい患者では、より注意が必要(高齢、やせ、腎障害、低アルブミンなど)である。もともと障害があると(肝障害、血球減少など)、副作用が増強されやすい。これら副作用は MTX 用量依存性があり、葉酸併用で軽減できると考えられている。

2)開始時対策

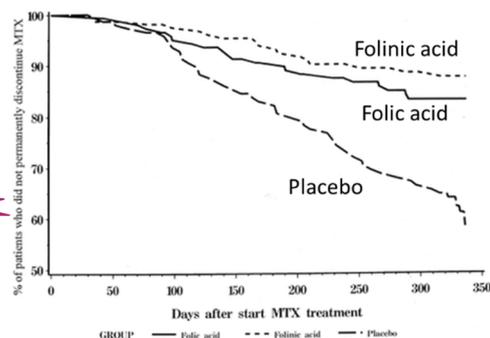
MTX を少量(2-4mg/週)で開始、有効性・安全性をみながら慎重に増量する。基本的には葉酸併用が勧められる。

3)併用葉酸の効用と使用法

メトトレキサート診療ガイドライン 2016 は、葉酸製剤 5mg/週を MTX 最終 24-48 時間後に投与する方法を推奨している²⁾。葉酸併用は、複数の研究、メタ解析で消化器症状、肝障害、口内炎などのリスクが減少することが示されており、血球減少にも効果があると考えられている³⁻⁸⁾。海外では日本よりも MTX 用量が多いこともあり、連日 1mg/日という使用法がとられることも多いが、葉酸併用で MTX 継続率が有意に高くなることが示されている⁴⁾。



(図 2) リスク因子と副作用



(図 3) 葉酸併用と MTX 継続率⁴⁾

有効性に関する葉酸併用の影響は成績が相反している。MTX 用量の多い海外では葉酸併用は有効性に影響しないと考えられているが、日本の 66 名の関節リウマチ患者を対象としたレトロスペクティブ研究では、葉酸投与で ALT 上昇した 14 名すべてで ALT 低下が認められた一方で、3 名で関節リウマチ悪化が認められたことを報告している³⁾。アメリカと欧州の 2RCT 併合研究からマッチングした葉酸 1-2mg/日併用群では ACR20/50/70 が 15%前後低下するという報告もあるが⁹⁾、葉酸 5mg/週併用は安全性を高め有効性は変化させないことを報告した RCT もある⁶⁾。

4)ロイコボリンレスキュー

MTX 毒性による重篤な有害事象発現時には、MTX 中止する。さらに、過剰 MTX による DHFR 阻害下では葉酸が活性型の四水素葉酸還元酵素に変換されないことから、活性型葉酸製剤を投与する。経口ロイコボリン 10mg や筋注・静注ロイコボリン 6-12mg を 6 時間ごとに、MTX 量 3 倍を目安として投与する。

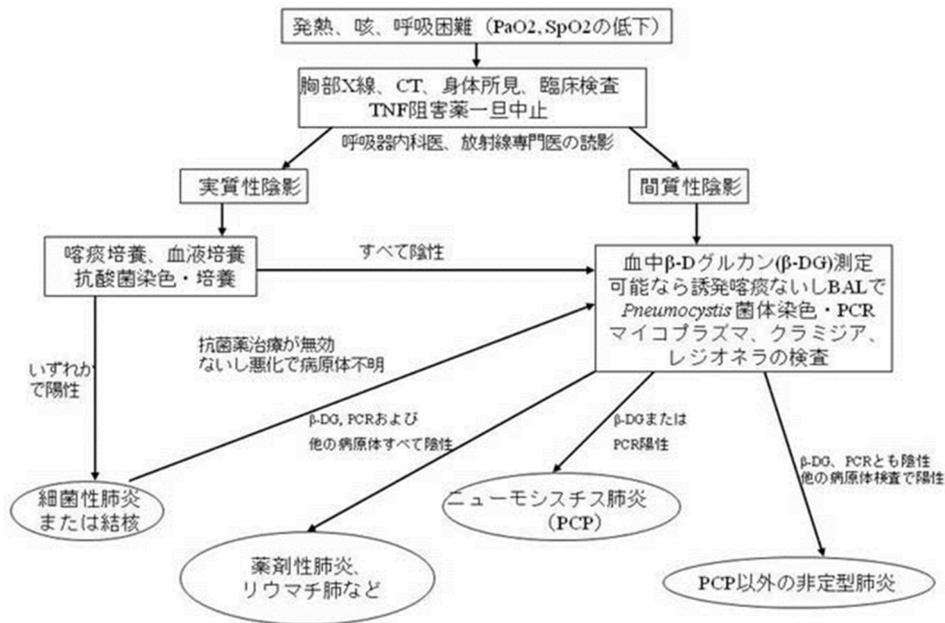
活性型ロイコボリンは、併用で MTX 有効性が減弱する可能性があると考えられている上¹⁰⁾、高価のため、通常の副作用予防には用いられない。

3-2 MTX 誘発性間質性肺障害

1)MTX 肺炎

葉酸代謝拮抗として生じる副作用とは異なり用量依存性がなく、葉酸併用によって発症リスクを低下することはできない。病態はアレルギー反応の要素が関与していると考えられている。頻度は対象患者、観察期間、MTX 肺炎定義などの違いから報告によって 1-10%と大きくばらついているが、IORRA 研究で肺疾患既往のない 5699 名を 2 年半観察した結果では、新規 MTX 肺炎は 18 名(0.38%)とされている¹¹⁾。発症までの期間は大多数は投与後 1 年以内であるが、10 年以上経過してからの発症報告もあり、MTX 投与中はいつでも起きうるとされている。

典型的な症状は 1 週間から 1 ヶ月程度の急性・亜急性の経過で、乾性咳嗽と発熱、息切れが増悪してくる。診断はいくつか提唱されてきたが、現在の診断技術からみると不十分であることが多い。鑑別疾患は、関節外病変としての間質性肺炎や、ニューモシスティス肺炎などの感染性間質性肺炎である。画像から区別することは困難のため、経過、β-D glucan 値などから総合的に判断する。日本リウマチ学会が推奨する TNF 阻害薬使用時の呼吸器症状に対するガイドラインが参考になる(図 4)¹⁶⁾。



(図 4) 呼吸器症状に対する鑑別(日本リウマチ学会 HP より)

2)MTX 肺炎のリスクファクター

1997年に、アメリカから60歳以上、既存肺病変、低ALB血症、糖尿病などが、日本からは高齢、既存肺病変などがリスク因子として報告されている¹²⁾¹³⁾。既存肺病変を除いてのリスク因子検討では、男性、血沈高値、高度機能障害などがあげられている¹¹⁾。

3)対策

MTX開始前にリスク因子を検討する。特にすでに関節リウマチに伴う、または特発性の間質性肺障害を認める場合には、MTXは避けた方が安全である。患者に、乾性咳嗽と発熱、息切れなどの症状がある場合には、速やかに受診するように教育することも重要である。

発生後はMTXを直ちに中止し、鑑別診断後、パルスを含むステロイド中等量から大量投与で加療する。呼吸状態が悪い場合には、ステロイド+異型肺炎をカバーできる抗菌薬+ST合剤をすべて同時平行しながら鑑別診断を行うこともある。

3-3 B型肝炎ウイルス再活性化

1) B型肝炎ウイルス再活性化

B型肝炎キャリアもしくはB型肝炎ウイルス既感染で、免疫抑制に伴ってウイルス量が増加して、肝炎を発症することがある。ただし、MTX内服中に肝障害をみた場合、HBs関連の抗原・抗体などが陽性であっても、肝障害がB型肝炎ウイルスによるものとは限らず、MTX毒性による肝障害、脂肪肝、自己免疫性肝炎などを鑑別にあげる必要がある。肝臓専門医との連携が望ましい。

2)de novo B型肝炎

これまでB型肝炎既往と考えられてきたHBs抗原陰性かつHBs抗体/HBc抗体陽性例が、肝細胞内に極めて微量のB型肝炎ウイルスDNAが潜伏し(occult感染)、免疫抑制に伴って再活性化することが報告

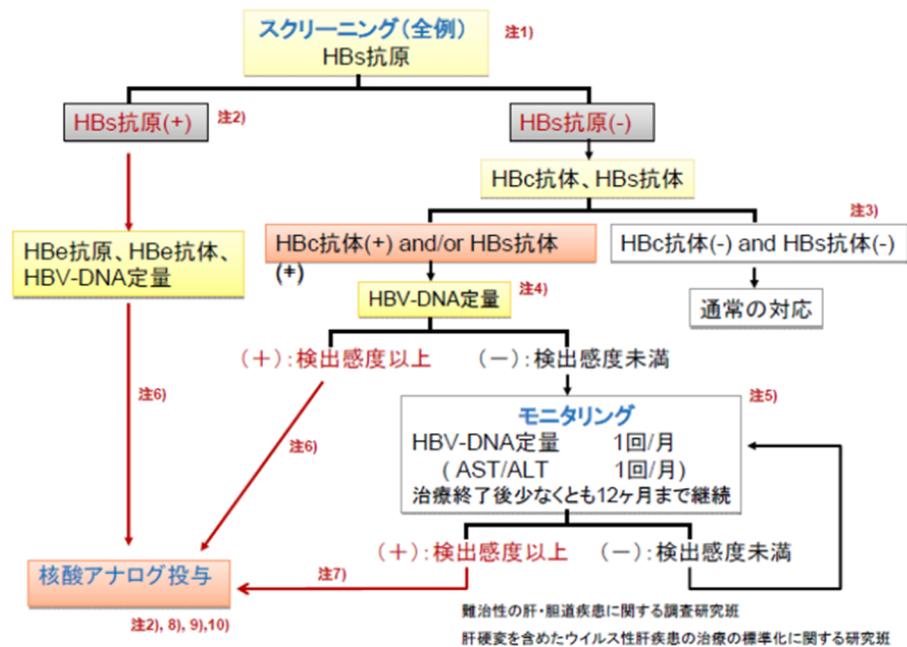
されてきた。リツキシマブではリスクが高いが、TNF 阻害薬による再活性化が 0-5%とされ、MTX 単剤でも報告がある。通常の急性肝炎に比べると、肝炎が劇症化しやすく致死率も高いため、注意が必要である。

3) 対策

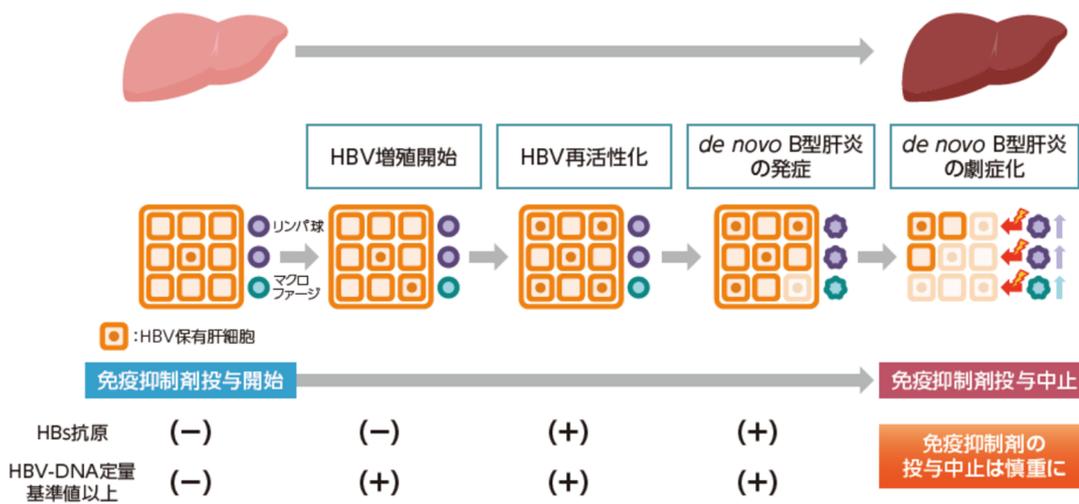
MTX 使用前に、HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体はチェックし、キャリアの際には MTX 使用の是非について肝臓専門医に相談する。抗体のみ陽性で HBV-DNA も陰性の場合、ガイドラインに沿ってモニタリングを行う。AST/ALT 上昇時はすでに肝炎が発症しており、致死率の高い劇症化リスクもある。AST/ALT 上昇の数週間前から HBV-DNA は上昇することから、1-3 ヶ月のモニタリングが推奨されている(図 5)¹⁶⁾。

4)HBV-DNA 再活性化時の対応

HBV-DNA が増加した際に免疫抑制剤を中止すると、逆に肝細胞への免疫反応が活発となり、劇症化を誘発する可能性がある(図 6)¹⁶⁾。免疫抑制剤は中止せず、すみやかに肝臓専門医に相談することが必要である。



(図 5) 免疫抑制療法に伴う B 型肝炎対策ガイドライン(日本リウマチ学会 HP より)



(図 6) 免疫抑制剤中止に伴う肝炎増悪¹⁶⁾

3-4 リンパ増殖性疾患

1) MTX 関連リンパ増殖疾患

もともと関節リウマチ患者は一般人口よりも 2.0-5.5 倍程度発症リスクが高いとされているが、疾患活動性とは別に MTX を中止すると消退する MTX 関連リンパ増殖疾患として認識されるようになった。WHO によるリンパ系腫瘍の組織分類第 4 版では、「免疫不全に伴うリンパ増殖性疾患」の亜群である「他の医原性免疫不全症関連リンパ増殖性疾患」の 1 つに分類される。

頻度は明らかでないが、非常にまれと考えられている。現時点では MTX 使用下でおきたリンパ増殖疾患はすべて MTX 関連リンパ増殖疾患とされているが、関節リウマチへの合併や偶然の合併なども含まれる可能性があり、定義自体が定まっていない。圧倒的に日本からの報告が多いが、これが人種差なのか注目度の差なのかもわかっていない。

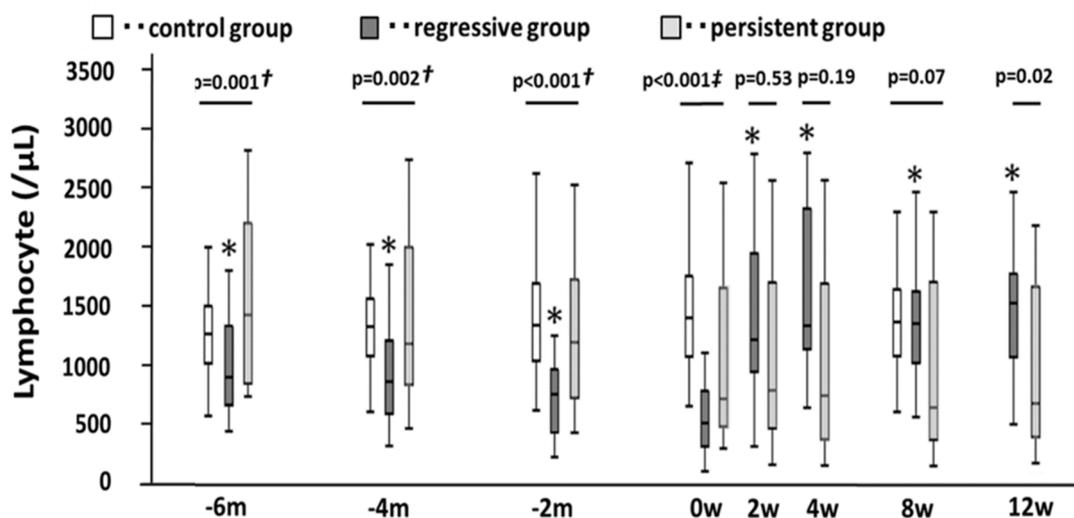
2) 特徴と危険因子

特徴は、節外病変が多いこと、多彩な病理所見をとること、EBV 陽性例が多いこと、そして MTX 中止で縮小・退縮が認められることである。節外病変としては、肺や皮膚、鼻咽喉頭の報告が多い¹⁷⁻¹⁹⁾。

危険因子はわかっていない。MTX が多いと LPD 発生率が増加する報告もあるが、疾患活動性やシェーグレン症候群など他の因子調整がされておらず、明確ではない²⁰⁾。ほとんどが MTX 投与期間が 2 年以上とされている。原因不明な発熱、寝汗などが認められることもあるが、リンパ節腫脹や節外腫瘍以外症状がないことも多い。

3) MTX 中止後退縮

MTX 中止後の退縮率も不明確であるが、複数の報告では 30-70%とされている。MTX 中止後に末梢血リンパ球数が増加する場合に、退縮の期待が高いという報告がある(図 7)¹⁸⁾²¹⁾。一時的に退縮した後の再増大も報告があり、慎重な経過観察が必要である。



(図 7)MTX 中止後のリンパ球数とリンパ増殖疾患退縮

4)MTX-LPD 後の関節リウマチ治療

これについても一定の見解はない。少なくとも MTX 再開はすべきでないと言われ、ステロイドは LPD に対しては安全であろうと考えられている。トシリズマブ、アバタセプトなどもトライされているが、慎重な投与が必要である。

文献

- 1) van der Heijden JW et al. Drug Insight: resistance to methotrexate and other disease-modifying antirheumatic drugs—from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007;3:26-34.
- 2) 日本リウマチ学会. メトトレキサート(MTX)診療ガイドライン. 2016. 羊土社.
- 3) Suzuki Y, et al. Elevation of serum hepatic aminotransferases during treatment of rheumatoid arthritis with low-dose methotrexate. Risk factors and response to folic acid. *Scand J Rheumatol.* 1999;28:273-81.
- 4) van Ede AE, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1515-24.
- 5) Whittle SL, et al. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:267-71.
- 6) Morgan SL, et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1994;121:833-41.
- 7) Pincus T. Folic and folinic acid supplementation reduces methotrexate gastrointestinal side effects in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1998;16:667-8.
- 8) Griffith SM, et al. Do patients with rheumatoid arthritis established on methotrexate and folic acid 5 mg daily need to continue folic acid supplements long term? *Rheumatology (Oxford).* 2000;39:1102-9.
- 9) Khanna D, et al. Reduction of the efficacy of methotrexate by the use of folic acid: post hoc analysis from two randomized controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3030-8.
- 10) Joyce DA, et al. Exacerbation of rheumatoid arthritis in patients treated with methotrexate after administration of folinic

acid. *Ann Rheum Dis.* 1991;50:913-4.

- 11) Shidara K, et al. Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IORRA. *Mod Rheumatol.* 2010;20:280-6.
- 12) Alarco GS, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group. *Ann Intern Med.* 1997;127:356-64
- 13) Ohosone Y, et al. Clinical characteristics of patients with rheumatoid arthritis and methotrexate induced pneumonitis. *J Rheumatol.* 1997;24:2299-303
- 14) Tanaka E, et al. Risk of hepatitis B reactivation in patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors. *Hepatol Res.* 2012;42(4):333-9.
- 15) 日本リウマチ学会ホームページ. <https://www.ryumachi-jp.com/guideline.html>
- 16) ファイザー社. 生物学的製剤投与とウイルス肝炎.
- 17) Tokuhira M, et al. Clinicopathological analyses in patients with other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative diseases and rheumatoid arthritis. *Leuk Lymphoma.* 2012;53:616-23.
- 18) Saito S, et al. Distinct patterns of lymphocyte count transition in lymphoproliferative disorder in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Rheumatology (Oxford).* 2017. 56:940-946.
- 19) Ichikawa A, et al. Methotrexate/iatrogenic lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: histology, Epstein-Barr virus, and clonality are important predictors of disease progression and regression. *Eur J Haematol.* 2013;91:20-8.
- 20) Kameda T, Dobashi H, Miyatake N, Inoo M, Onishi I, Kurata N, et al. Association of higher methotrexate dose with lymphoproliferative disease onset in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66:1302-9.
- 21) Inui Y, et al. Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders: management by watchful waiting and observation of early lymphocyte recovery after methotrexate withdrawal. *Leuk Lymphoma.* 2015;56:3045-51.