

MTX 治療の基本（注射製剤含む）

広島リウマチ・内科クリニック

山西 裕司

（2024年 第23回博多リウマチセミナー）

メトトレキサート（MTX）は公知申請承認後、関節リウマチ（RA）患者に対して最大用量 16 mg/週までの使用や第 1 選択薬としての使用が可能になり、2011 年に日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会より「関節リウマチ治療におけるメトトレキサート(MTX)診療ガイドライン」が出版された。その後、8 mg/週を超えた MTX 投与患者の特定使用成績調査の解析結果や 16 mg/週まで増量するプロトコルで行われた国内 C-OPERA 試験¹⁾の結果を踏まえ、「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 2016 年改訂版」が刊行された。今回、日本人患者を対象に、8 mg/週を超える MTX 用量における MTX-PG 濃度を測定した MAGIK 試験²⁾の結果や RA 関連リンパ増殖性疾患に関するエビデンスの蓄積³⁾、さらに MTX 皮下注射製剤が国内で承認されたことを受け、「関節リウマチにおけるメトトレキサート(MTX)使用と診療の手引き 2023 年版」が発刊された⁴⁾。本項では、2023 年改訂版の内容を中心に、MTX の基本的な使い方について解説する。

1-1. 適応

推奨① RA と診断された患者では、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。**

推奨② 他の csDMARDs の通常量を 2~3 カ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。

推奨①では、MTX を第 1 選択薬として考慮することとされている。2016 年版では、RA と診断されて予後不良と思われる患者に対して考慮すると記載されていたが、「予後不良と思われる」が削除になった。

1-2. 禁忌と慎重投与

推奨③ 妊婦、本剤成分に対する過敏症、重症感染症、重大または高度の血液・リンパ系・肝・腎・呼吸器障害や大量の胸水・腹水を有する患者は投与禁忌である。高度ではない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。

- ✓ 推奨③で MTX の禁忌が示されている。白血球数 $< 3,000/\text{mm}^3$ 、血小板数 $< 50,000/\text{mm}^3$ が禁忌の目安とされているが、IL-6 阻害薬投与中は感染リスクを増加させない白血球減少を伴うこともあり、合併症や併用薬を考慮して判断するとなった。
- ✓ 呼吸機能検査にて、「%VC $< 80\%$ の拘束性障害を示す」患者の全てが、高度な呼吸器障害を有するとは言えないため、この文言が削除された。
- ✓ 肝線維化が進行した状態、肝硬変を合併している場合は禁忌である。簡易的な肝線維化の指標として、年齢・AST・ALT・血小板数の 4 項目から計算した Fib-4 index が提唱されている⁵⁾。肝線維化の進行が疑われる場合は肝臓専門医へ紹介し、腹部エコー検査、肝硬度判定に役立つ超音波/MR エラストグラフィ

二、IV型コラーゲン・7SやM2BPGiなどの肝線維化血清マーカーを参考に、必要に応じて肝生検を行い肝臓の状態について評価する。

- ✓ 腎糸球体濾過量(GFR) < 30 ml/分/1.73m²に相当する腎機能障害を認める場合も禁忌である。通常、腎機能の指標として、性・年齢・血清クレアチニン値（または血清シスタチンC値）から算出したeGFR（推算腎糸球体濾過量）が用いられる。筋肉量が少ない痩せた方では血清クレアチニン値は低くなり、eGFRが実際より高めに算定されるため、注意が必要である。必要に応じて、筋肉量・食事・運動の影響を受けにくいシスタチンCを用いたeGFRを算出して投与の可否を判断する。
- ✓ 胸水・腹水については2016年版にも記載されているが、禁忌は「大量の胸水・腹水」に限定された。胸水・腹水は生理的に存在するため、大量とは「症状軽減などの治療を目的とした穿刺・排液の必要性がある場合」と定義された。なお、添付文書では、「胸水、腹水等のある患者」は程度に関わらず禁忌となっており、投与の可否については「MTX使用と診療の手引き」を参考に慎重に判断する必要がある。

1-3. 用量・用法

推奨④ MTXは原則、経口投与では、6~8 mg/週で開始する。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決定する。特に、予後不良因子をもつ非高齢者では、8 mg/週で開始することが勧められる。皮下投与では、7.5 mg/週で開始する。

推奨⑤ MTX治療開始後、4週間経過しても治療目標に達しない場合は増量する。通常、経口投与の増量は1回に2 mgずつ行う。高疾患活動性、予後不良因子をもつ非高齢者では、2週ごとに2 mgあるいは4週ごとに4 mgずつ迅速に増量してもよい。皮下投与では、通常、4週を目安に2.5 mgずつ増量してもよい。

推奨⑥ 副作用危険因子がなく、忍容性に問題なければ、経口投与では、10~12 mg/週まで増量する。効果が不十分であれば、最大16 mg/週（皮下投与は15 mg/週）まで漸増することができるが、他のcsDMARDs、生物学的製剤やJAK阻害薬の併用を考慮してもよい。

推奨⑦ MTX経口投与から皮下投与へ切り替える場合には、経口投与6 mg/週は皮下投与7.5 mg/週、経口投与8または10 mg/週は皮下投与7.5または10 mg/週、経口投与12~16 mg/週は皮下投与10または12.5 mg/週を目安とする（表1）。初回から15 mg/週を皮下投与しないこと。切り替えた後にはMTX開始または増量時と同様の頻度でモニタリングを行う。

推奨④、⑤、⑥では、MTXの開始用量と増量速度、有効性や安全性を観察しながら増量していくことが記載されている。MTXの有効性と赤血球中のポリグルタミン付加MTX（MTX-polyglutamate; MTX-PG）とが相関することが知られている⁶⁾。Dervieuxらは、平均MTX 13.4 mg/週が用いられた20週時のMTX-PG濃度が65 nmol/Lであったと報告しているが⁷⁾、同一の測定系で実施された日本のMAGIK試験では、平均MTX 10.3 mg/週が用いられた24週時のMTX-PG濃度が94 nmol/Lであった²⁾。これらの結果から、日本人では低用量のMTXで高濃度のMTX-PGが得られることが明らかになった（図1）。

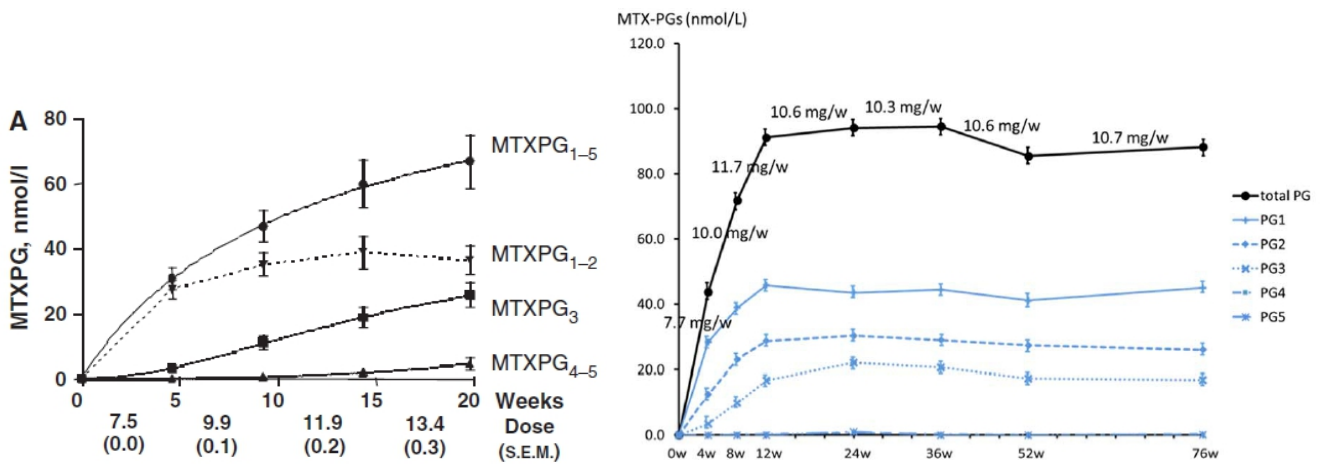


図1 MTX用量とMTX-PG濃度の推移 (左: Dervieuxらの研究、右: MAGIK試験)

また、推奨⑤～⑦では、2022年11月に発売されたMTX皮下注射剤についての記載が追加になった。皮下投与の場合、7.5 mg/週で開始し、通常、4週を目安に2.5 mgずつ増量することが推奨されている。またMTX経口投与から皮下投与に切り替える場合の用量調節が示されている(表1)。MTX皮下注射剤については後述する。

表1 経口投与から皮下投与に切り替える場合の用量調節

経口製剤	皮下注射剤
6	7.5
8または10	7.5または10
12～16	10または12.5

(mg/週)

推奨⑧ 経口投与の場合は、1週間あたりの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、8 mg/週を超えて投与するときは、分割投与が望ましい。皮下注射の場合は、1週間間隔で単回投与する(図2)。

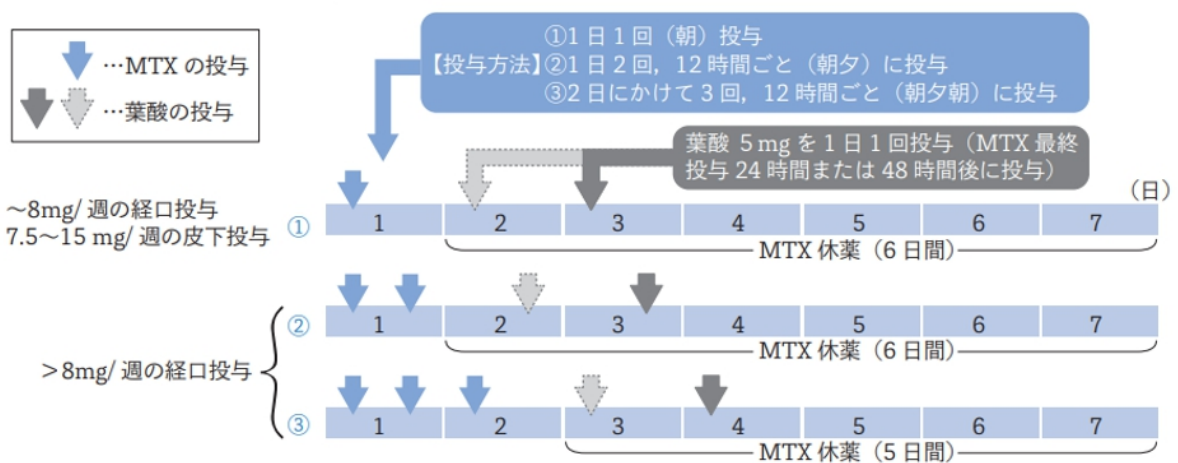


図2 MTX用量別投与方法

実臨床において処方医により様々な投与方法が行われているが、MTXが高用量の場合、分割投与の方が単回投与よりも生物学的利用能が高いことが知られている。添付文書に記載が無いことから、2016年版で表示されていた2日間にかけて12時間毎に4回投与を示す図は削除された(図2)。なお、1999年のMTX承認時から2011年に16mg/週への増量が認められるまでの添付文書には「8mg/週増量時は12時間間隔で2・1・1カプセルとする。睡眠中はMTXの排泄能が低下するため、就寝前には2カプセルを服用させないことが安全の面より望ましい。3回目に2カプセルを服用するとMTXの排泄能が低下することがあるので、2カプセルを服用しないことが望ましい。」との記載があった。

推奨⑨ MTXを十分量継続的に使用しても治療目標に達しない場合は、csDMARDsの併用は選択肢の1つである。

推奨⑩ MTXを十分量継続的に使用しても治療目標に達しない場合は、生物学的製剤の使用を考慮すべきである。生物学的製剤使用の際は、MTXに追加併用することで、より高い効果が期待できる。

推奨⑪ MTXを十分量継続的に使用しても治療目標に達しない場合は、JAK阻害薬の使用を、長期安全性が十分に確立していないことを含めて考慮すべきである。

推奨⑫ 他のcsDMARDs、生物学的製剤やJAK阻害薬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様に、経口投与で最大16mg/週まで使用できる。副作用リスクがある症例では生物学的製剤併用時にMTXの減量を考慮してもよい。

関節リウマチ診療ガイドライン2020⁸⁾との整合性を保つため(推奨3 推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：非常に低)、推奨⑨では併用するcsDMARDsの具体的薬剤名が削除された。同様の理由で推奨⑪が変更となった。

1-4. 葉酸製剤の投与方法

推奨⑬ 葉酸製剤の併用投与は、MTXの開始用量にかかわらず全例で強く勧められる。特に、肝機能障害、消化器症状、口内炎の予防に有用である。

推奨⑭ 一般的に、葉酸5mg/週を、MTX最終投与後24~48時間後に投与する。葉酸は、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、フォリン酸のロイコボリン[®]を使用する(ロイコボリン[®]レスキュー)

2016年版では、葉酸製剤の併用投与は必要に応じて考慮するとされ、MTX8mg/週を超えて投与する際や副作用リスクが高い高齢者、腎機能軽度低下症例において、葉酸併用が強く勧められていたが、今回の改訂で、MTX投与全例に葉酸製剤の併用投与が強く推奨されるようになった。また、投与量も葉酸5mg/週以下から、5mg/週に変更された。葉酸併用後も肝酵素上昇や血球減少などの副作用の改善が得られない場合は、他の原因がないことを確認のうえ、葉酸を10mg/週まで増量するか、MTXの減量を考慮する。

重篤な副作用発現時のロイコボリン[®]レスキュー(ロイコボリン[®]救済療法)に関して、添付文書を参考にして、ロイコボリン注は「筋注あるいは静注」から「筋注(やむを得ない場合は静注)」に変更された。

なお、皮下注射製剤についても、経口製剤と同様の用量・用法が推奨される。

1-5. 投与開始前検査

推奨⑩ MTX投与開始前に、RA疾患活動性評価ならびにMTXの副作用危険因子の評価に必要な問診と診察、末梢血検査、炎症マーカー、生化学検査、免疫血清学的検査、尿一般検査、胸部単純X線検査、関節単純X線検査に加え、肝炎ウイルスと結核のスクリーニング検査を実施する（表2）。

表2 MTX投与開始前検査

血液検査	すべての患者	末梢血検査（白血球分画，MCVを含む）
		炎症マーカー（CRP，赤血球沈降速度）
		生化学検査（総ビリルビン，AST，ALT，ALP， γ -GTP，LDH，アルブミン，Cr，BUNなど）
		免疫血清学的検査（IgG，IgM，IgA，MMP-3，RF，抗CCP抗体）
		肝炎ウイルス検査（HBs抗原，HBs抗体，HBc抗体，HCV抗体）
		HBs抗原陰性で，HBc抗体あるいはHBs抗体陽性 ⇒ HBV-DNA測定
		HBs抗原陽性 ⇒ HBe抗原，HBe抗体，HBV-DNA
尿一般検査	すべての患者	蛋白，潜血，糖
画像検査	すべての患者	胸部単純X線検査（正面，あるいは正面と側面）
		関節単純X線検査（手，足部，その他の罹患関節）
結核検査	すべての患者	インターフェロン γ 遊離試験（IGRA），ツベルクリン反応検査
肺疾患関連検査	間質性肺炎，COPD，深在性真菌症，非結核性抗酸菌症等の肺疾患の存在が疑われる場合	経皮的酸素飽和度（SpO ₂ ），肺機能検査，胸部高分解能CT（HRCT），間質性肺炎血清マーカー（KL-6/SP-D）， β -D-グルカン，抗MAC-GPL core IgA抗体測定を考慮

- ✓ 血液生化学検査で総ビリルビン・ γ -GTPが追加された。
- ✓ 尿検査でウロビリノーゲン・尿沈渣が削除され、潜血が追加された。
- ✓ 胸部単純X線検査で「正面・側面」から「正面、あるいは正面・側面」に変更となった。
- ✓ 日本肝臓学会のB型肝炎治療ガイドライン⁹⁾に従い、肝炎ウイルス検査でHBs抗体あるいはHBc抗体が陽性の場合、MTX治療開始後、少なくとも6ヶ月間は、月1回のHBV-DNA量のモニタリングが望ましい。6ヶ月以降は3ヶ月毎のHBV-DNA量測定が推奨される。HBV-DNA量が20 IU/mL (1.3 LogIU/mL)以上を示した場合は、すみやかに核酸アナログを開始するが、MTXは直ちに中止するのではなく、対応を肝臓専門医に相談する。
- ✓ 日本結核病学会の潜在性結核感染症(LTBI)治療指針¹⁰⁾において、「結核の既治療者はLTBI治療の対象とならない」と記載されていることから、LTBI治療の対象を「結核の治療歴を有する患者」から「過去に結核と診断されたことがある患者（標準治療を完遂した患者を除く）」に変更となった。

1-6. 投与中のモニタリング

推奨⑩ MTX投与開始後、安全性と有効性のモニタリングのために定期的な検査（血液・尿・画像検査など）、身体評価および関節評価を行う（表3）。

血液・尿検査はMTX投与開始後あるいは増量後、3カ月以内は2～4週ごとに行うのが望ましい。検査項目として、末梢血検査、炎症マーカー、生化学検査および尿一般検査を実施する。有効性と安全性が確認され、MTXの投与量が安定した後は、検査間隔を4～12週ごとに延長することも可能であるが、その際は慎重に決定する。胸部単純X線検査、関節単純X線検査は年1回程度施行する。有効性の判定は、RA疾患活動性評価、血液検査、関節画像検査、身体機能評価を用いて行う。

血液・尿検査はMTX投与開始後あるいは増量後、「6ヶ月以内は2～4週ごとに行う」から「3ヶ月以内は2～4週ごとに行う」に変更になった。添付文書では「4週ごとに検査を行う」と記載されていることを踏まえて、有効性と安全性が確認され、MTXの投与量が安定した後は、「4～12週ごとに検査を施行する」との断定的な表現から、「検査間隔を4～12週ごとに延長することも可能であるが、その際は慎重に決定する」と、より慎重な言い回しとなった。

表3 MTX投与中のモニタリング

安全性モニタリング			
身体所見	発熱，全身倦怠感，口内炎，咽頭痛，息切れ，呼吸困難，咳嗽，喀痰，嘔気，胃痛，食欲不振，下痢，排尿時痛，頻尿，残尿感，脱水症状，尿量減少，浮腫，皮下出血，リンパ節腫脹など	<ul style="list-style-type: none"> ●2～4週ごと（開始後あるいは増量後3カ月以内） ●4～12週ごと（その後，有効性と安全性が確認され，投与量が安定している場合に検査間隔を慎重に決定） 	
血液検査	末梢血検査（白血球分画，MCVを含む） 炎症マーカー（CRP，赤血球沈降速度） 生化学検査（総ビリルビン，AST，ALT，ALP， γ -GTP，LDH，アルブミン，Cr，BUNなど）		
尿一般検査	蛋白，潜血，糖		
B型肝炎検査	HBV-DNA（HBs抗原陰性で，HBc抗体またはHBs抗体が陽性的の場合）	<ul style="list-style-type: none"> ●開始後6カ月以内は月1回 ●6カ月後以降は3カ月ごと 	
肺疾患関連検査	すべての患者	胸部単純X線（正面）	無症状なら年1回程度
	胸部疾患合併例	胸部単純X線（正面，あるいは正面と側面） 経皮的酸素飽和度（SpO ₂ ），肺機能検査，胸部高分解能CT（HRCT），間質性肺炎血清マーカー（KL-6，SP-D）， β -D-グルカン，インターフェロン γ 遊離試験（IGRA），抗MAC-GPL core IgA抗体など	適宜
有効性モニタリング			
疾患活動性評価	DAS28，SDAI，CDAIなど	治療開始後は4～8週ごと，寛解または，低疾患活動性を3カ月以上維持後は評価間隔の延長可能	
血液検査	CRP，赤血球沈降速度	<ul style="list-style-type: none"> ●2～4週ごと（開始後あるいは増量後3カ月以内） ●4～12週ごと（その後） 	
	MMP-3	12週ごと	
	RF	24～52週ごと	
画像検査	関節単純X線検査（手，足部，その他の罹患関節）	年1回程度	
身体機能評価	HAQ-DI	24～52週ごと	

MAC：Mycobacterium avium complex，GPL：glycopeptidolipid

1-7. 周術期の対応

推奨⑩ 整形外科手術の周術期において、MTXの休薬は不要である。

2016年版では、整形外科予定手術以外の手術やMTX 12 mg/週超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ことが推奨されていたが、整形外科手術の場合はMTX投与量に関わらず、休薬が不要であると推奨が変更された。また、整形外科手術以外の手術に関する本文中の

記載は、下記の通り具体化された。

- ✓ 整形外科手術以外の手術に関しては、エビデンスがないため、周術期の患者の状況（術後腎機能低下症例、出血、低アルブミン血症など）、併存症、副腎皮質ステロイド用量、MTX 用量等を考慮して、周術期における MTX の継続、一時休薬あるいは再開を個別に判断することが望ましい。
- ✓ 特に、緊急性を有する手術の場合は、休薬期間を設ける時間的余裕がなく、手術加療が優先される。
- ✓ 一方、眼科手術や歯科手術などの低侵襲手術の場合は、一般的には休薬の必要はなく、継続が推奨される。

1-8. 妊娠・授乳希望時の対応

推奨⑧ MTX 投与にあたり、あらかじめ児へのリスクを説明し、内服中は避妊させる。妊婦または妊娠している可能性のある女性には MTX の投与は禁忌である。妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与中および投与終了後少なくとも 1 月経周期は妊娠を避けるよう指導する。

授乳中の MTX 投与は禁忌である。

妊婦および妊娠の可能性のある女性、授乳中の女性への MTX の投与は禁忌である。男性への投与に関して、2016 年版より「男女とも内服中は避妊を要請する。」と記載されていたが、「これまで男性 RA 患者の MTX 使用が見の先天大奇形リスクを上昇させるとする報告がないことから、男性 RA 患者の MTX 使用については、治療に不可欠な場合には、MTX を中止せずにパートナーが妊娠することも考慮可能である。」が新たに追加された。なお、添付文書には、「男性に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも 3 カ月間は配偶者が妊娠を避けるよう注意を与えること。」と記載されている。

1-9. 副作用への対応

推奨⑨ MTX 投与開始時には、副作用の予防・早期発見・早期対応のために、多職種連携により、患者に特有の服薬方法とともに、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くり返し実施する。骨髄障害、間質性肺疾患、感染症、リンパ増殖性疾患などの重大な副作用については、過去に報告のある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。

推奨⑩ MTX による骨髄障害はしばしば致命的となるため、危険因子を熟慮したうえで過量投与にならないよう注意する。高齢、腎機能障害など高リスク例では低用量から開始する。誘因となる脱水徴候があるときや口内炎が多発したときには、服薬しないように説明する。

推奨⑪

①MTX 肺炎では特に、初期症状に関する患者教育が重要である。MTX 投与開始時および使用中は、原因の明らかではない乾性咳嗽、息切れ、呼吸困難感が現れたときは、すみやかに受診をするよう説明する。

②MTX 肺炎は投与開始後 2～3 年以内に発生することが多いが、投与期間の長い症例にも発生する可能性があるため、投与中は常に念頭におく。投与開始時および経過中は定期的に胸部画像を評価する。

③MTX 肺炎が疑われたときには、すみやかに他の疾患を除外し、中等量～高用量副腎皮質ステロイドを中心とした必要な治療を開始する。

推奨⑫

①MTX 投与前は感染症のスクリーニング検査を確実に実施し、感染症リスクを評価するとともに、抗結核薬、スルファメトキサゾール・トリメトプリム（ST 合剤）の投与などの適切な予防効果を講じる。

②早期発見と重症化を防ぐ目的で、感染が疑われる際の症状、休薬と早期受診について患者教育を行う。

③頻度が高いMTX投与中の感染症として、約半数を占める呼吸器感染症と帯状疱疹の発現に注意して観察する。

④MTX投与中の感染症の予防、重症化阻止の目的で、生ワクチン以外のワクチン接種（インフルエンザ、肺炎球菌、SARS-CoV-2）は積極的に検討する。

推奨③ MTX投与にあたり、口内炎や嘔気などの消化管障害が生じうることを投与開始時に説明する。発生時には葉酸（フォリアミン[®]）の増量や制吐薬が有効である場合がある。

推奨④ MTX投与開始前には慢性肝疾患に関連する生活習慣の聴取、肝機能検査（総ビリルビン、AST、ALT、ALP、 γ -GTPなど）、肝炎ウイルスのスクリーニング検査（HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体）を確実に実施し、経過中は定期的にモニタリングを行う。MTXによる肝機能障害の予防のうえからも全例で葉酸製剤の併用が推奨される。

推奨⑤ MTX投与中にリンパ増殖性疾患（LPD）を疑う症状、徴候、検査異常を認めた場合には、MTXおよび併用している免疫抑制薬をただちに中止する。RA患者において免疫抑制薬治療中に発生するLPD（OIIA-LPD）は節外病変が高頻度であるため、軟部組織腫瘍・難治性口内炎などについても、必要に応じて血液内科や関連診療科にコンサルトする。OIIA-LPD後のRA治療は、免疫抑制薬を極力避け、MTXの再開は原則行わない（表4）。

推奨⑥ MTXとの相互作用が知られている薬物の併用時は副作用の発現・増強に留意する。副作用発現時には必要に応じてMTXまたは併用薬の投与量の調整を考慮する。

今回、新たに推奨②にワクチン接種についての推奨が追加になった。MTX投与中の感染症の予防、重症化阻止の目的で、生ワクチン以外のワクチン接種（インフルエンザ、肺炎球菌、SARS-CoV-2）を積極的に検討することが推奨されている。

リンパ増殖性疾患（LPD）寛解後のRA治療について、2016年版において、「TNF阻害薬の投与は再発のリスクを考慮し原則行わない。」との記載があったが、今回の推奨⑤では、この記載が削除された。LPD寛解後のRA治療に関し、生物学的製剤の使用は再発のリスクとならない可能性が高い¹¹⁾。また、LPD発症後の治療に関して、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）ではトシリズマブの継続率がTNF阻害薬よりもすぐれていたが、非DLBCLではTNF阻害薬と非TNF阻害薬とで継続率の違いは認められなかった¹¹⁾。

表4 MTXによるLPDの危険因子・予防対策・発生時の対処法

危険因子・誘因	予防対策	発生時の対処法
リンパ増殖性疾患（LPD）		
<ul style="list-style-type: none"> ●高齢 ●RA患者に発生するLPDの危険因子は明らかではない 	<p>早期発見対策として</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 好発時期はない。MTX使用中、原因不明の発熱、寝汗、体重減少、リンパ節腫大、皮下腫瘍、持続性・難治性咽頭痛、肝脾腫、白血球分画の異常（リンパ球減少）、貧血・血小板減少、高LDH血症およびRA増悪のないCRP上昇などを認めた場合はLPDを鑑別 ② リンパ節外が原発であることも多い。皮膚病変、咽頭・扁桃病変、軟部組織腫大、異常肺陰影の出現などにも注意 ③ 患者に、頸部や腋窩などにリンパ節の腫脹を見つけた際には、すぐ受診するようあらかじめ説明しておく 	<ul style="list-style-type: none"> ① LPDが疑われた場合には、MTXと併用している生物学的製剤や免疫抑制薬を中止 ② LPDが疑われる部位により皮膚科、耳鼻咽喉科、血液内科などの関連診療科にコンサルト ③ 半数以上の症例では薬剤中止のみで軽快するが、免疫抑制療法中止のみでは消退しない場合（リンパ球数の減少が改善しないことが多い）には、生検を積極的に考慮。リンパ腫と診断された場合には化学療法などを考慮 ④ LPD消退後のRA治療は、免疫抑制薬を極力避け、MTXの再開は再発のリスクを考慮し原則行わない

2. MTX 皮下注射製剤について

2022年11月にMTX皮下注射製剤が発売された。本邦で実施された経口/皮下投与比較試験では、20~75歳のMTX投与歴がない罹病期間2年未満の活動性RA患者をMTX経口分割投与8mg/週(12時間間隔で4mgずつ)と皮下単回投与7.5mg/週に無作為に割り付け、二重盲検下で比較した¹²⁾。

主要評価項目である12週時のACR20改善率は、皮下投与群が59.6%、経口投与群が51.0%と同等であった。DAS28-ESRの平均変化量は皮下投与群が-1.49、経口投与群が-1.62であり、その他の有効性指標においても両群間で差を認めなかった。

有害事象は皮下注射群57.7%(副作用は25.0%)、経口投与群72.0%(副作用は34.0%)と、皮下注射群において経口投与群より少なく、多くは軽度で解決可能であった。悪心などの胃腸障害は皮下投与群15.4%、経口投与群34.0%にみられ、皮下注射群で減少していた。

12週以降は非盲検下で全例が皮下投与に移行し、7.5mg/週、10mg/週、12.5mg/週、15mg/週の4つの用量間で皮下投与され、52週間経過観察された。MTX用量は低疾患活動性に導入できなければ4週ごとに2.5mg/週ずつ増量することとしたが、忍容性に問題があれば増量は中止された。24週時点でのACR20・50・70改善率は12週時点よりもそれぞれ14.3%、24.5%、13.2%増加していた。経過を通して、MTXは全体の2/3の症例で15mg/週まで増量され、最終的に約半数で維持されていた。

主な副作用として悪心13.8%、口内炎11.9%、血清ALT値上昇9.2%が認められたが、MTXの投与中断、あるいは減量により軽快した事象が大部分であり、有害事象のため中止となったのは5.5%と少なかった。胃腸障害の発現頻度も7.5mg/週、10mg/週、12.5mg/週、15mg/週の各用量で20%前後とほぼ同等であった。注射部位反応も9.2%で認められたが、大部分は軽度で数日以内に軽快する程度のものであった。

MTX皮下注射製剤は、医師の管理・指導のもとで自己注射が可能で、MTX経口製剤と同等の有効性を示し、MTX経口製剤による消化器症状等の副作用の軽減や、薬物療法におけるアドヒアランスの向上に寄与すると考えられる。

文献

- 1) Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T et al: The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naïve early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 75-83
- 2) Takahashi C, Kaneko Y, Okano Y et al: Association of erythrocyte methotrexate-polyglutamate levels with the efficacy and hepatotoxicity of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a 76-week prospective study. *RMD Open* 2017; 3: e000363
- 3) 関節リウマチ関連リンパ増殖性疾患の診断と管理の手引き 3 学会合同 RA 関連 LPD ワーキンググループ (日本リウマチ学会, 日本血液学会, 日本病理学会) /編 羊土社 2022
- 4) 関節リウマチにおけるメトトレキサート(MTX)使用と診療の手引き 2023年版 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン小委員会/編 羊土社 2023
- 5) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H et al: Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterology* 2012; 12:2
- 6) de Rotte MC, den Boer E, de Jong PH et al: Methotrexate polyglutamates in erythrocytes are associated with lower disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(2): 408-414
- 7) Dervieux T, Zablocki R, Kremer J: Red blood cell methotrexate polyglutamates emerge as a function of dosage intensity and route of administration during pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2010; 49(12): 2337–2345
- 8) 関節リウマチ診療ガイドライン 2020 日本リウマチ学会/編 診断と治療社 2021
- 9) B 型肝炎治療ガイドライン (第 4 版) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会/編, pp.87-105, 2022
- 10) 潜在性結核感染症治療指針 日本結核病学会予防委員会・治療委員会: *Kekkaku* 2013; 88: 497-512
- 11) Nakano K, Tanaka Y, Saito S et al: Treatment of rheumatoid arthritis after regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate: a retrospective, multi-center descriptive study. *Modern Rheumatol* 2022; 32: 41-49
- 12) Tanaka Y, Okuda K, Takeuchi Y et al: Efficacy and tolerability of subcutaneously administered methotrexate including dose escalation in long-term treatment of rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Mod Rheumatol* 2023; 33: 680-689