

RA に対するメトトレキサートの使い方

宮村 知也 国立病院九州医療センター 内科

(2002年、第3回博多リウマチセミナー)

1 はじめに

近年、関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis: RA) の薬物療法に対する考え方は大きく変わったといえる。すなわち、発症早期より積極的に抗リウマチ薬を使用し、RAの関節破壊の進行を阻止しようとするもので、従来の抗炎症薬を中心とした治療とは大きく変化した。その抗リウマチ薬の中心がMTXであり、RAに対しては低容量パルス療法が行われている。

MTXは1988年米国食品医薬品局 (FDA) の認可を始めとし、多くの国々で承認され、本邦においても1999年に承認され、リウマトレックスカプセルの商品名で発売された。今回はその実際的な使い方について述べる。

2 生体内代謝、薬物動態

MTXは図1に示すような化学構造を有する。

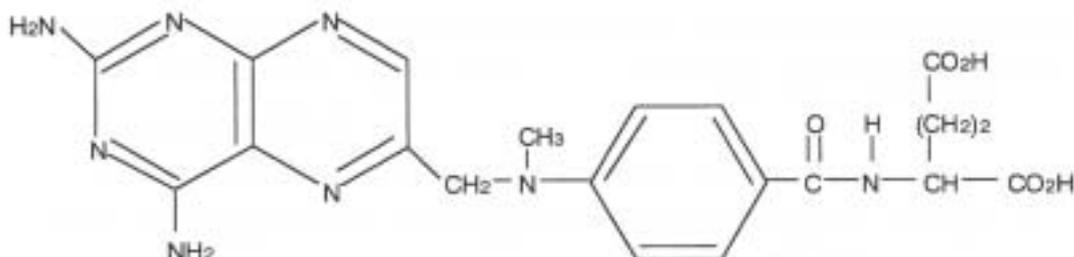


図1 Structure of Methotrexate

化学名: N-[4-[(2,4-diamino-6-pteridiny) methyl] methylamino] benzoyl]-L-glutamic acid

分子式: $C_{20}H_{22}N_8O_5$

分子量 454.45

葉酸は体内で dihydrofolate reductase (DHFR) により還元されて、dihydrofolate となり、さらに tetrahydrofolate (THF) になる。THFはDNAやRNAの合成に必須であるほか、セリン-グリシンの相互転換やメチオニン合成などのアミノ酸代謝にも必須な補酵素として働く。

MTXはDHFRと強く結合してその作用を阻害し、THFの生成を抑制する(図2)。その結果MTXはDNA、RNA合成あるいはアミノ酸代謝阻害により細胞性および液性免疫の抑制および抗炎症作用を発揮すると考えられている。しかしながら、その他アデノシンを介する作用や滑膜細胞のアポトーシスの誘導など種々の報告がなされており、MTXのRAに対する作用機序は未だ十分解明されていない。

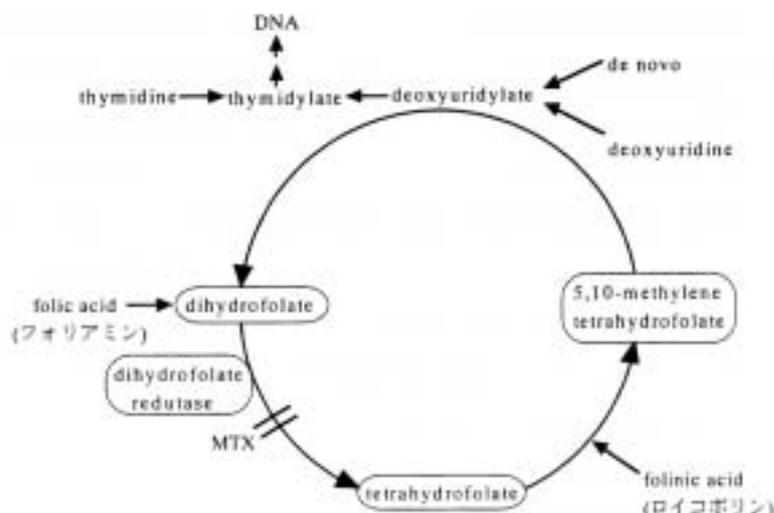


図2 葉酸代謝系におけるMTXの作用点

3 投与方法

一週間あたりの常用量は6mg（最大8mg）であり、第1日目の朝2（4）mg、夕2mg、第2日目の朝2mgを投与する。その理由は、第一に薬剤が36時間以上作用することのないように週3回までの投与とし、第二に薬剤の80～90%が腎より排泄されるので、夜間は尿中排泄が減少することから夕方の投与量が2mgと決められている。

4 効果

一般にDMARDsの効果は投与開始後8～12週間目に認められるが、MTXは他のDMARDsに比し早く、4週目に出現する症例も多い。有効率は従来のDMARDsに比し高く、従来のDMARDs無効例に対しても初回投与例とほぼ同等の有効性を認めている。また、5年間継続使用率が50～75%と長いことが示されている。

5 使用方法と対象症例

ACRガイドラインは、リウマトイド因子陽性、骨びらんや関節症状を有する症例にはMTXを第一選択薬と位置づけている。1996年のアメリカとカナダのリウマチ医アンケート調査では、aggressive RA患者の第一選択薬としてアメリカでは78.5%が、カナダでは68.7%MTXを挙げている。本邦では、MTXはNSAIDsやDMARDsにより十分な効果が得られない場合に限ると添付文書に示されている。

6 併用療法

欧米ではDMARDsの併用療法が広く行われ、アメリカではHydroxychloroquine（HCQ）、ヨーロッパではサラゾスルファピリジン（SASP）が選択され、これら3者によるtriple DMARDs combinationもなされている。本邦ではSASPやブシラミン（BUC）との併用が報告されている。

7 エスケープ現象

MTXの効果は比較的長期持続するが、約20～25%にエスケープ現象が診られる。その際は増量により全例治療効果の再現が得られるため、まず投与量を1カプセル（錠）増やして経過を見る。

8 副作用とその対策

1) 注目すべき副作用

頻度が高いが軽症の副作用は、消化器症状と肝酵素の上昇である。特に注目すべき副作用は、第一に投与開始1～2週間といったきわめて早期に発現する汎血球減少症とそれに続く感染症、多臓器不全による死亡であり、第二に肺臓炎（間質性肺炎、肺線維症）である。

表1 MTXの副作用

A 重篤な副作用	
1) MTX 肺臓炎（間質性肺炎）	1～2%
2) 肝硬変症	0.1%
3) 骨髄抑制	1～2%
4) 催奇形性	
5) 発癌性？	
B 比較的軽い副作用	
1) 消化器症状（嘔吐、嘔気、胃部不快感など）	20%
2) 口内炎	10%
3) 肝酵素上昇（AST、ALT）	20%
4) 頭痛、めまい（痙攣、記名力低下）	7%
5) 脱毛、皮疹（じんましんなど）	3%
C 稀な副作用	
1) 皮下結節の増悪	
2) 血管炎の合併	

2) 副作用への対策

1. 腎機能の評価

急性副作用を防ぐのにもっとも大切なのは、投与前の腎機能障害のないことを確認することである。少なくとも $Cr < 1.0 \text{ mg/dL}$ ($CCr > 60 \text{ mL/min}$ 以上) であらねばならない。

2. 投与後 4 週間までの注意

投与開始後 1 週目に CBC 検査、2 週目に再び CBC、生化学検査を施行する。この時点で変化がなければ 4 週目に CBC、生化学検査、胸部 X 線撮影検査を施行する。

3. 急性の副作用防止とロイコボリンレスキュー

副作用を防ぐ目的で、欧米ではすでに葉酸の併用が一般化している。MTX の最終服用の 24 時間から 48 時間後に葉酸 5mg を内服すれば副作用を予防できるとされている。しかしながら葉酸週 5mg の内服でも治療効果が減弱する症例が 20～25% 存在するとの報告もある。従って、当院においては、週 6mg までの MTX 投与においては葉酸併用は施行せず、8mg 以上において葉酸併用を施行している。副作用出現時には、直ちに活性型葉酸 (ロイコボリン) を投与しなければならない。葉酸では MTX によりその転換が阻害されているため無効である。

表 2 副作用発生時の対応

1) MTX 排出経路の確保
①炭酸水素ナトリウム (メイロン) : 20～40mL/500mL drip (HCO_3^- : 34～68mEq)
②アセタゾラミド (ダイアモックス) : 500mg/日、iv or po.
2) MTX 血中濃度測定
1×10 ⁻⁷ M 以下になるまで排泄経路の確保を継続
3) ロイコボリン投与
①ロイコボリン錠 (5mg) : 10mg/6 時間 po.
②ロイコボリン筋注用 (3mg) : 6～12mg/6 時間 iv.
4) G-CSF 投与
①レノグラスチム (ノイトロジン) : 100 μg sc.
②フィルグラスチム (グラン) : 75 μg sc.

3) 骨髄障害

1. 投与開始後短期間に生じる骨髄障害と死亡

骨髄障害には、初回投与の 1～2 週間での急性障害が存在し、17%と高率の死亡率である。もっとも注意すべき共通の背景は腎機能障害である。また、MTX 投与中に尿路や胆道系感染症に対しスルファメトキサゾール・トリメトプリムを投与すると、葉酸代謝が強力に阻害され、投与直後から重篤な骨髄障害を生じ死亡することが報告されている。出血を伴う多発性口内炎、咽頭炎や潰瘍は重篤な白血球減少に伴う症状であり、注意を要する。

2. 維持期に生じる骨髄障害

1～2 週間前の CBC で全く異常なく、急に汎血球減少症となったとする症例報告が散見される。理由は不明であるが、MTX そのものが腎障害作用を有することが示唆されている。

3. 治療

ロイコボリンレスキューとして、活性型葉酸 (ロイコボリン) を投与し、同時に G-CSF を投与する。

4) 肺障害

1. 肺障害の特徴

間質性肺炎は特異的な副作用であり、MTX の投与期間や投与量とは無関係であるとされている。多くは 4 週間以上たって乾性咳嗽が先行し、発熱と呼吸困難により初めて気づかれる。胸部 X 線写真では、両肺のびまん性間質性陰影および肺泡浸潤像を認める。危険因子としては、存在する肺線維症や DMARDs の使用歴のあることが注目されている。

2. 治療

直ちにMTXを中止し、X線写真とCTを撮影し、1mg/kgのPSLやステロイドパルス療法を施行する。

5) 悪性リンパ腫

MTXの発癌性は否定されているが、MTX使用中に発症した非ホジキン悪性リンパ腫25例中8例がMTX中止により自然寛解に至ったと報告されており、悪性リンパ腫の発生は無視できない。また、免疫抑制剤との併用がその確率を高める可能性も論議されている。

6) 肝障害

最も線度の高い副作用であるが、正常値の2倍前後と軽度のことが多く、一過性で正常化することも多い。持続する場合は減量、中止で改善するが、RAに対する効果が明らかな場合は、葉酸併用を行う。葉酸併用により、ほぼ全例の血清ALT値が正常化すると報告されている。肝酵素上昇は投与量と密接な関係があり、MTX開始後あるいは増量後6ヶ月以内に起きる場合が多い。肝硬変に関しては乾癬に対するMTX療法で報告されたほど頻度は多くない。しかしながら、服薬中のアルコール摂取は控え、B型やC型肝炎ウイルス陽性例では、なるべく投与をさける。また、高齢者や総投与量が5g以上の症例で血清アルブミンの持続低下を認める症例では、肝生検を含めた精査を考慮する。

7) 催奇形性

MTXは催奇形性があるため、服薬中は男性・女性患者とも妊娠をさける様に指導する。妊娠を希望する場合は、MTX中止後女性は最低1卵巣周期以上、男性は3ヶ月以上あけるように指導する。

9 おわりに

MTXは強力な作用と長い有効期間を有し、RAに対する第一選択薬と位置づけられるようになっているが、上記のごとく強い副作用を有している。また、MTX無効例やsecondary failureをどう扱うのかは十分に論議がなされていない。MTX再投与を含むDMARDsの投与方法など、次のステップのコンセンサスができていないと、真にMTXをRAに対する第一選択薬とすることはできないと考える。併用療法として少量追加併用療法、Triple DMARDs Therapy、レフルノマイドの併用、生物学的製剤の併用など、MTXの投与量を減じて多剤併用投与する方法も検討すべきと考える。

【文献】

- 1) 齊藤 輝信：リウマトレックスの使い方. RA&セラピー 6 : 28~43, 2000.
- 2) 江口 勝美：内科医に必要なリウマチと骨・関節疾患の理解：病態と治療. 新しい治療法の考え方. 2.抗リウマチ薬：メトトレキサートを中心に. 日内会誌89 : 2138-2145, 2000.
- 3) 安田 正之：メトトレキサートの使い方と副作用. カレントセラピー 19 : 64-67, 2001.
- 4) 安田 正之：「MTX療法」におけるMTX選択基準に関して.臨床リウマチ 13 : 174-181, 2001.
- 5) 安田 正之、末永 康夫、木原 亨、他：慢性関節リウマチにおけるメトトレキサートによる骨髄障害. 国内外報告の総覧. 医療 55 : 311~321, 2001.
- 6) F. Nakazawa, H. Matsuno, K. Yudoh, et al. : Methotrexate inhibits rheumatoid synovitis by inducing apoptosis. J Rheumatol 28 : 1800-1808, 2001.
- 7) Annelies E. van Ede, Roland F. J. M. Laan, Maarten J. Rood, et al. : Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 44 : 1515-1524, 2001.
- 8) 都外川新、古谷 武文、中島 亜矢子、他：慢性関節リウマチにおけるメトトレキサート療法の検討—有用性のより高い投与方法を求めて—. リウマチ37 : 681-687, 1997.
- 9) Verhoeven A. C., Boers M., Tugwell P.: Combination therapy in rheumatoid arthritis.: update systematic review. Br J Rheumatol 37 : 612-619, 1998.