

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

第1版

2010年9月作成

日本リウマチ学会

MTX 診療ガイドライン策定小委員会

- 委員長 鈴木康夫(東海大学)
- 委員 亀田秀人(慶應義塾大学)
- 委員 神戸克明(東京女子医科大学東医療センター)
- 委員 佐川昭(佐川昭リウマチクリニック)
- 委員 富田哲也(大阪大学)
- 委員 中島亜矢子(東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター)
- 委員 針谷正祥(東京医科歯科大学)
- 委員 藤井隆夫(京都大学)

目次

第 1 章：序

第 2 章：適応

第 3 章：禁忌と慎重投与

第 4 章：用法・用量

第 5 章：葉酸の投与方法

第 6 章：投与開始前スクリーニング検査

第 7 章：投与中のモニタリング

第 8 章：周術期の対応

第 9 章：妊娠・授乳希望時の対応

第 10 章：副作用への対応

第1章 - 序 -

関節リウマチ(RA)の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。

近年の薬物治療の進歩によって、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¹⁻³⁾。

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⁴⁻⁹⁾。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¹⁰⁾。

海外の臨床試験ではMTX 7.5～25 mg/週の投与量で優れた有効性が示されてきた。最新のエビデンスを基に、SLR(systematic literature review)の手法を用いて策定された欧米のガイドライン^{2,3,11)}ではMTXは第1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/週まで増量する事が推奨されている。本邦での成人RAに対するMTX承認用量の上限は8mg/週であり、また添付文書上の適応は他の低分子DMARDsで効果が得られなかった症例となっている。本邦でのアンケート調査やリウマトレックス[®]再審査資料によれば、MTXは4～8mg/週で使用される機会が多く、また第1選択薬として使用される機会も少なかったため、欧米の臨床試験で示されてきたMTXの高い有効性は十分に発揮できない状況であった。

しかし、本邦でもMTXの承認後、MTX8mg/週を超える用量を使用するリウマチ専門医が徐々に増加し、その際の有効性と安全性に関するデータが年々、集積されてきた。日本リウマチ学会は本邦におけるRA患者コホートと製造販売後調査のデータベースを解析し「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」という調査報告書¹²⁾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。

一方で、MTX が RA 治療薬として承認されて以来、MTX と関連が否定出来ない重篤な副作用も累積されている。その中には、禁忌の症例に使用されたり、副作用に対するリスクマネジメントが適切に行われずに MTX が使用されている場合が散見される。逆に MTX の副作用を恐れてその使用を忌避したり、効果が期待できない低用量が使用されたり、葉酸を過量投与したりする場合もみられる。成人用量が増量されれば、用量依存性副作用や感染症の発生増加も懸念される。

MTX は適正に使用すれば、高い継続率、有効率、寛解率がえられ、また関節破壊の進行阻止、QOL の改善、生命予後の改善も期待できる。さらに、他の低分子 DMARDs や生物学的製剤と併用することにより、より高い有効性が期待できる。今後、本邦でも、8mg/週を超えた用量が承認されることが予想される中で、MTX の選択と使用にあたっては適正な投与方法と安全性に対する配慮がより重要になってくる。

そこで、日本リウマチ学会は RA 診療にあたる医師が MTX を適正に使用することを目的に本ガイドラインを作成した。

本ガイドラインは、RA に対する治療についての海外ならびに本邦でのメタ分析研究、無作為比較試験、MTX コホート研究、その他の観察研究の文献に加え、本邦での実情を加味するため、MTX が RA 治療薬として承認後に集積された製造販売後調査結果や症例報告を検討し、推奨される MTX の使用法を示している。

しかし、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い。また、本ガイドラインは、関節リウマチ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する。

本ガイドラインは、MTX の承認用量の変更や医学的知識・技術、治療薬の進歩に基づき、適宜、改訂されるものとする。

References

1. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al: American college of rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)* 2008;59(6):762-784
2. 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* 2010;69: 631-637
3. Smolen JS, Landewé 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* 2010 69: 964-975
4. 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.* 2002;29:1631-1638
5. 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* 2003;42(1):6-13
6. 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* 1994; 37: 1492-1498
7. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gömör B et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39:655-665
8. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet.* 2002;359(9313):1173-1177
9. Krishnan E, Lingala VB, Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2004; 110:1774-1779
10. 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.* 2003 ;21(Suppl 31):S179-185.
11. Visser K, Katchamart 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* 2008; 68(7):1086-1093
12. 日本リウマチ学会,情報解析研究所. 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。 <http://www.ryumachi-jp.com/pdf/MTXHighdose.pdf>

第2章 - 適応 -

推奨：他の低分子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良い。

原則として、他の低分子DMARDsの通常量を2-3ヶ月以上継続投与しても、将来における機能障害（の進行）が避けられない状態と考えられるRA患者が適応である。但し、RA患者の中でも特に予後不良と思われる患者に対しては、年齢や合併症などのリスクと、早急な疾患活動性コントロールのベネフィットとのバランスに鑑みて、海外と同様にMTXを第1選択薬として投与することを考慮しても良い。

予後不良因子として、米国リウマチ学会(ACR)勧告(2008)ではHAQ-DI(health assessment questionnaire-disability index)高値などの身体機能制限の存在、骨びらの存在、関節外症状の存在、リウマトイド因子または抗シトルリン化ペプチド/蛋白抗体陽性が挙げられた¹⁾。一方、欧州リウマチ学会(EULAR)勧告で挙げられた予後不良因子は、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(高値)陽性、早期からの骨びらの存在、高い疾患活動性である²⁾。

特に低分子DMARDs治療下では、関節炎が残存していれば相応の関節破壊の進行を認めることが実証されていることから³⁾⁻⁸⁾、疾患活動性を評価し、それが目標以下となるまで治療を最適化することにより、長期的な健康に関するQOLを最大限にする”Treat to Target”⁹⁾という考え方が、欧米を中心に全世界に普及しつつある。これに伴って、EULAR勧告でも、将来における機能障害（の進行）を回避可能な活動性コントロール状態として、寛解が治療目標、低活動性が全ての患者に最低限求められる状態とされ、可及的速やかにその状態に到達させるために、アンカードラッグであるMTXの第一選択薬としての使用が推奨されている²⁾。疾患活動性評価法として欧米ではDAS28-ESR¹⁰⁾が最も良く用いられているが、その他の確立した評価法を用いても良い。DAS 28-ESRではDAS28-ESR < 2.6を寛解、DAS28-ESR 3.2を低活動性としている。

References

1. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum (Arthritis Care & Res)* 2008;59:762-784.
2. Smolen JS, Landewé 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* 2010;69:964-975.
3. Wick MC, Lindblad S, Klareskog L, van Vollenhoven RF. Relationship between inflammation and joint destruction in early rheumatoid arthritis: a mathematical description. *Ann Rheum Dis* 2004;63:848-852.
4. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:263-269.
5. Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, van der Heijde D, et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum* 2005;52:1020-1030.
6. Smolen JS, Han C, van der Heijde DM, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis* 2009;68:823-827.
7. Landewé R, van der Heijde D, Klareskog L, van Vollenhoven R, Fatenejad S. Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept plus methotrexate: results from the trial of etanercept and methotrexate with radiographic and patient outcomes. *Arthritis Rheum* 2006;54:3119-3125.
8. Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC, Sharp J, Segurado O, Smolen JS. Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. *Arthritis Rheum* 2009;60:1242-1249.
9. Smolen JS, Aletaha D, ijlisma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-637.
10. Prevoo MLL, van T'Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;38:44-48.

第3章—禁忌と慎重投与—

推奨：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。

1. 投与禁忌

- 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) 本剤の成分に対して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 $< 3,000/\text{mm}^3$
 - (2) 血小板数 $< 50,000/\text{mm}^3$
 - (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） $< 30\text{ml/分}$ 、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) 高度な呼吸器障害を有する患者
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PaO₂< 70Torr)
- (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

2. 慎重投与

- 1) 高齢者
- 2) 感染症を合併、あるいは反復する患者

MTX 開始前に活動性感染症があれば、可能な限りその治療を優先する。また、RA患者においては、高齢、既存の肺疾患、副腎皮質ステロイド使用、糖尿病などが感染症の共通リスク因子として報告されている¹⁻³⁾。感染リスクが高いと考えられる患者では、症例に応じてワクチン接種や化学予防を行い、投与後、慎重に経過を観察する。65歳以上の高齢者では肺炎球菌ワクチンの投与を可能な限り実施し、インフルエンザワクチン投与も毎年可能な限り実施する。年齢・病歴・胸部画像所見・ツベルクリン反応・インターフェロンガンマ産生試験(QuantiFERON[®])などから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(300mg/日、低体重者では5mg/kg)による化学予防を考慮する。年齢・病歴・副腎皮質ステロイド使用量・血清IgG値・末梢血リンパ球数などから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(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。水痘や帯状疱疹にも十分に注意する。(第10章参照)

- 3) 血液・リンパ系障害を有する患者

白血球数 < 4,000/mm³、血小板数 < 100,000/mm³を認める患者や薬剤性骨髄障害の既往のある患者には可能な限り葉酸を最初から併用し、投与後慎重に経過観察する。リンパ節腫脹を認める患者ではMTX投与開始前に悪性リンパ腫などの可能性を十分に除外する。投与後にリンパ節

腫脹の出現や増大を認めた場合は、MTX治療を一時中断した上で精査すべきである。

4) 低アルブミン血症を有する患者

血清アルブミン低値(目安として $< 3.0 \text{ g/dl}$)は血漿中で遊離MTX濃度を高めて作用を増強するため、汎血球減少などの用量依存性副作用を生じやすくし、MTX肺炎のリスクともなる^{4,5)}。従って、減量投与と葉酸の併用投与を考慮する。

5) 肝障害を有する患者

アルコール常飲者には飲酒を極力控えるよう指導する。B型肝炎ウイルスキャリアのRA患者ではMTX投与中あるいは投与中止後の劇症化が報告されており、7例の死亡例が集積されていることから、MTXの投与を極力避けることが勧められる⁶⁾。MTX投与がどうしても避けられない場合は、消化器内科専門医と相談のうえ、抗ウイルス薬による治療を先行させる⁷⁾。C型肝炎ウイルスキャリアのRA患者では同様な報告はないが、ウイルス性肝炎が増悪する可能性が否定できないため、MTX投与開始前に消化器内科専門医などへの相談を考慮し、リスク・ベネフィットバランスを慎重に検討する。

6) 腎障害を有する患者

腎糸球体濾過量 (GFR) $< 60 \text{ ml/分}$ 、あるいはそれに相当する腎機能障害を有する場合には、葉酸を併用しながら低用量より開始し、症状、末梢血検査、肝機能などの推移を注意深く観察する必要がある⁸⁾。特に高齢者や罹病期間の長いRA患者では筋肉量の減少を反映して血清Cr値が低値となるため、必要に応じて、性別・年齢・体重を加味した推定GFR値^{注1)}や 2-ミクログロブリン、シスタチンCの値を参考にしながら腎機能を評価する。

7) 呼吸器障害を有する患者

画像検査で間質性肺炎の存在、COPDなどの慢性肺疾患、非結核性抗酸菌症を否定できない陰影を認めた場合には、呼吸器専門医への相談を含めた精査を考慮する。軽度の間質性肺炎の場合、少なくとも3ヶ月間

は自覚症状、身体所見、および画像所見を観察し、進行がないことを確認する。KL-6やSP-Dなど血清マーカーの有用性は、個々の患者における診断や活動性の指標としては限定的であり、参考程度にとどめる。

注1 推定 GFR 計算するには下記の計算式が用いられる

eGFR(ml/分/1.73m²) : eGFR(男性)=194 x Cr-194 x 年齢-0.287、

女性は男性の eGFR 計算式に 0.739 をかける

推定 GFR (mL/分)(男性)= 0.789 × (140-年齢 × 体重/ (72xCr.)、

女性は男性の計算式に 0.85 をかける

References

1. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2294-2300.
2. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 628-34.
3. McLean-Tooke A, Aldridge C, Waugh S, Spickett GP, Kay L. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk: what is the evidence? *Rheumatology* 2009; 48: 867-71.
4. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, 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.
5. Ohosone Y, Okano Y, Kameda H, Fujii T, Hama N, Hirakata M, et al. Clinical characteristics of patients with rheumatoid arthritis and methotrexate induced pneumonitis. *J Rheumatol* 1997; 24: 2299-2303.
6. 坪内博仁、熊田博光、清澤研道、持田智、坂井田功、田中榮司ら。免疫抑制・化学療法による発症する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標準化に関する研究」班合同報告—。 *肝臓*2009;50:38-42.
7. リウマトレックス適正使用情報 死亡症例(肝障害 11 例)の検討 Vol.16 ワイス株式会社 2010.4
8. Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Group. The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 218-23.

第4章—用法・用量—

1. 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。

海外の成績ではMTX7.5mg/週で治療を開始した場合、6週後に効果不十分で増量が必要となる症例が66-97%である事や12.5-15mg/週で治療を開始した場合、5-7.5mg/週で開始した場合と比べて、有効性が高く安全性に差がない¹⁻³⁾ことから、開始時投与量は10mg未満であるべきでないとの勧告がリウマチ専門医会議で発表された⁴⁾。その後の海外のエビデンスをもとにしたMTX使用法に対する勧告では10-15mg/週で治療を開始する事が勧められている⁵⁾。

本邦でのRAに対するMTXの至適用量検討試験では、2mg、6mg、9mg/週が比較されたが、2mg/週の効果は低く、また9mg/週は6mg/週に比べてやや指標の改善が良かったが有意差なく、白血球減少や肝酵素上昇の頻度がやや多かった経緯がある⁶⁾。葉酸併用投与はされていなかった為、現在のMTX投与状況とはかなり異なっているが、本邦でのMTXの平均投与量を考慮すればMTX6mg/週での開始が勧められる。しかし、症例に応じて、MTX4～8mg/週で治療開始する選択肢がある。

(1) 低用量で治療開始が勧められる症例：

高齢者、低体重、腎機能低下症例、肺病変を有する例、アルコール常飲者、NSAIDs複数内服例。MTXの有効性と副作用発現は用量依存性があることが報告されている^{7,8)}。これらの症例では、用量依存性副作用(肝酵素上昇、消化器症状、口内炎、血液障害)が発現しやすいので、より低用量で治療を開始し、安全性を確認しながら増量する。低体重者では、より低用量のMTX投与で副作用が出現する可能性が指摘されている⁹⁾。既存の肺病変がある症例では感染リスクが高い事が知られて

おり、また、アルコール常飲者は潜在的葉酸欠乏状態である可能性がある。NSAIDs 複数使用例では、MTX の排泄が遅延する可能性が指摘されている。

(2) 高用量で治療開始を考慮する症例：

非高齢者でかつ高活動性^{注1}、関節破壊の予後不良因子^{注2}のある症例
または難治例^{注3}。

注1：活動性評価には DAS28 が最も良く用いられているが、その他の確立した評価法でもよい。

注2：予後不良因子¹⁰⁻¹²：骨びらんの存在、中等度以上の身体機能制限、RF あるいは抗 CCP 抗体陽性。

注3：難治例：罹病期間 > 2 年、他の低分子 DMARDs2 剤以上で効果不十分。罹病期間が長い症例では短い症例に比べて、低分子 DMARDs の有効率、寛解率が低いことが報告されている。

2) 増量および最大投与量

推奨：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。

海外の勧告では、投与量増量の判断をする時期は、投与開始後 2～4 週間後¹²⁾あるいは 6 週間後⁵⁾と定めている。しかし、MTX 投与開始 4 週間後の有効率は 20-30%(最終有効率の約 50%)と報告されており¹³⁾、特に低用量では MTX の効果を判定するには、2 週間は短期間と考えられる。一方、最近の低分子 DMARDs によるタイトコントロール戦略の有効性に関する報告では、4 週毎に RA 疾患活動性を評価し治療を強化した症例では 3 ヶ月毎に評価した症例に比べて、寛解率が高く、関節破壊も進行しなかった^{14,15)}。以上より、MTX 治療開始後あるいは増量後は 4～8 週毎に 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する。

MTX 投与により RA 活動性が低下しても、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。

MTX 治療により十分効果が得られても、治療経過中に治療効果が減弱する事が報告されている(エスケープ現象)。一般的には、治療効果の減弱の際には MTX の増量により、再び効果が得られる事が多いので、安全性に考慮しながら増量を試みる。

最大投与量に関する海外の勧告では、効果不十分であれば、安全性を考慮しながら 20~30mg/週まで増量が勧められている⁵⁾。しかし、本邦での承認用量の上限は 8mg/週である。厚生労働省研究班において MTX 単剤(8mg/週 + 葉酸 5mg/週)、ブシラミン (200mg/日)、両者同時併用療法の有効性と安全性を検討した多施設協同二重盲験試験では、MTX 単剤群の ACR 20, 50 達成率は 43.5%, 34.8%とブシラミン単剤群(45.8%, 37.5%)と同等であった¹⁶⁾。MTX8mg/週の有効性は海外の成績に比べて、はるかに低い有効率であり、葉酸を併用すればさらに有効率が低下することを示唆する。

MTX の RA に対する有効性に用量依存性があることは多くの臨床試験で確認されている。MTX の投与量別効果を二重盲検無作為比較試験で検討した成績では 5~20mg/週の間で用量依存性が示されているが、週 15mg を越えると、一部の治療効果の指標はプラトーに達してくる¹⁷⁾。また、15mg/週の用量を超えると、経口投与より皮下、筋肉内投与の方が、有効性が高く、消化管症状が少ない事が報告されている¹⁸⁾。

本邦での疫学的調査(IORRA¹⁹⁾, Ninja, REAL)によれば、RA 実地診療において MTX が 8mg/週を超えて使用されており、その有効性と安全性が報告されている。日本リウマチ学会は日本の RA 患者の 3 つのコホートとエタネルセプトの製造販売後全例調査データベースを系統的に解析し、「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」という調査報告書をまとめ、厚生労働省に提出した²⁰⁾。

以上より、本邦 RA 患者と海外 RA 患者の平均体重の差を考慮しても、

本邦において RA 治療目的で MTX を最大 16mg/週まで投与することの安全性に問題はなく、高用量まで使用することにより、寛解例・著効例の増加や治療効果減弱例への対応が可能になることから、現在、公知申請の手続きが行われ、審査中である。

現状では、MTX8mg/週が承認用量の上限であるので、8mg/週を超えて使用する際には、患者への説明と同意が必要であり、後述する葉酸を適切に併用する。また、高用量使用する事により免疫抑制作用は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う。

2. 用法

推奨：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。

MTX6mg/週の用量であれば、1 カプセルないし 1 錠(2mg)を 12 時間間隔で 3 回、2 日間にわたって服用し、残りの 5 日間は休薬する。8mg/週の用量であれば、2 日間にわたって 12 時間毎に 2-1-1 カプセル(錠)を服用するのが本邦での標準的な服用法であった。RA に対する MTX 投与法は海外では単回投与が一般的であり、本邦でも若年性特発性関節炎に対しては単回投与が認められている。経口投与した場合の bioavailability(生物学的利用能)は MTX 投与量や単回投与/分割投与で異なる²¹⁻²⁴⁾。本邦において単回投与と分割投与の bioavailability を比較した成績はないが、海外の成績では MTX 8mg/週以内の投与量においては bioavailability に差はないが、10mg/週を越えて使用する場合は、分割投与の方が bioavailability は高い²⁵⁾。MTX8mg/週を超えて使用する際は、1 ~ 2 日にかけて、1 週あたりの投与量を 12 時間毎に分割投与することが望ましい。従って、MTX 6 ~ 10mg/週の用量では、朝 1 回投与も可能であるが、12 時間毎の 1 日 2 回投与あるいは初日から 2 日目にかけての 2 ~ 3 回投与でも良い。MTX 10 ~ 16mg/週の用量では、12 時間間隔で 1 日 2 回あるいは初日から 2 日目にかけて、12 時間間隔で 3 ~ 4 回に分割投与する。

1 回または2回分割投与の場合は、残りの6日間、3回分割投与の場合は残りの5日間は休薬し、1週間毎に繰り返す。

3. 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。

1) DMARDs 併用療法における MTX

MTX 効果不十分例(step up/add on)や重症・難治性 RA(parallel, step down) に対して DMARDs 併用療法の有用性が報告されている。ACR2008 低分子経口 DMARDs の使用に関する勧告では、推奨されている DMARDs の組み合わせは、すべて MTX を基本薬としている²⁶⁾。DMARDs 併用療法における MTX 用量は、MTX 単剤治療の場合と差はない²⁻⁶⁾²⁷⁻³⁰⁾。有効性が報告され、かつ本邦で使用可能な組み合わせは、MTX+シクロスポリン A (add on, step down) (シクロスポリン A は本邦では適用外使用)、MTX+サラゾスルファピリジン(add on, step down)、MTX+レフルノミド(add on)、MTX+注射金剤(add on)、MTX+ブシラミン(parallel)、MTX+タクロリムス(add on) である^{16,27-30)}。MTX+レフルノミドの併用に関しては、海外において有効性が報告されているが、両剤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から、レフルノミド関連の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

エタネルセプト(TEMPO 試験)、アダリムマブ (PREMIER 試験)、トシリズマブ (CHARISMA 試験)の成績などから、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³¹⁻³³⁾。従って、禁忌などなければ MTX との併用が勧められる。MTX の用量については、海外の臨床試験ではインフリキシマブでは 7.5-16 mg/週、アダリムマブでは 17-20mg/週、エタネルセプトでは 17-20mg/週の MTX が併用されており、MTX 単剤治療の場合と用量に差はない。このことから、生物学的製剤併用時に MTX

用量を減じる必要はない。これらの臨床試験における生物学的製剤単剤治療と MTX と生物学的製剤併用治療の副作用の発現頻度に有意差はないが、重症感染症は併用群でやや多い傾向があることから^{31,32)}、高齢者、副腎皮質ステロイド、糖尿病、肺病変など他の感染リスクがある場合は、MTX 用量の減量も考慮する。

生物学的製剤使用中の MTX 投与量の変更に関するエビデンスは多くないが、インフリキシマブ効果不十分例において MTX 増量による有効例の報告がある³⁴⁾。

References

1. Williams HJ, Willkens RF, Samuelson Jr. CO, Alarcon GS, Guttadauria M, Yarboro C, et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1985; 28:721–30.
2. Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, Fraser PA, Holdsworth DE, Glass DN, et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985; 312:818–22.
3. Furst DE, Koehnke R, Burmeister LF, Kohler J, Cargill I. Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989; 16: 313–20.
4. Pavy S, Constantin A, Pham T, Gossec L, Maillefert JF, Cantagrel A et al. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2006; 73:388-95
5. Visser K, Katchamart 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* 2008; 68(7):1086-1093
6. 柏崎禎夫，市川陽一，菅原幸子、長屋郁郎，川合眞一，箱田雅之他：慢性関節リウマチに対する L-377(メトトレキサートカプセル)の至適投与量検討試験 炎症 1996;16: 437-58
7. Furst DE, Koehnke R, Burmeister LF, Kohler J, Cargill I. Increasing methotrexate effect with increasing dose in the treatment of resistant rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989; 16: 313-20.
8. Schnabel A, Reinhold-Keller E, Willmann V, Gross WL. Tolerability of methotrexate starting with 15 or 25 mg/week for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1994; 14:33-8.
9. Suzuki Y, Uehara R, Noguchi A, Tajima C, Ide M, Ichikawa Y, et al. Elevation of hepatic aminotransferases during low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. Risk factors and response to folic acid. *Scand J Rheumatol* 1999; 28:.273-81
10. van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 1992; 31:519-25
11. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al: American college of rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)* 2008;59(6):762-84
12. Smolen JS, Landewé 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* 2010 69: 964-75
13. Strand V, Cohen S, Schiff MS, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G et al. Treatment of active

- rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2542-50
14. Grignor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 263-69
 15. Verstappen SMM, Jacobs JWG, van der Veen M, Heurkens AH, Schenk Y, ter Borg EJ et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer assisted management in early Rheumatoid arthritis(CAMERA, an open-label strategy trial). *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1443-49
 16. Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H, Akizuki M, Kondo H, Kobayashi S, et al. Therapeutic effects of the combination of methotrexate and bucillamine in early rheumatoid arthritis: a multicenter, double-blind, randomized controlled study. *Mod Rheumatol* 15:323-28, 2005
 17. Seideman P: Methotrexate-the relationship between dose and clinical effect. *Br J Rheumatol* 32:751-3,1993
 18. Wegrzyn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1232-4.
 19. Yamanaka H, Inoue E, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Terai C et al. Influence of methotrexate dose on its efficacy and safety in rheumatoid arthritis patients: evidence based on the variety of prescribing approaches among practicing Japanese rheumatologists in a single institute-based large observational cohort (IORRA). *Mod Rheumatol*. 2007;17(2):98-105.
 20. 日本リウマチ学会,情報解析研究所. 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.<http://www.ryumachi-jp.com/pdf/MTXHighdose.pdf>
 21. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, van de Laar M. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 645-48
 22. Korber H, Iven H, Gross WL. Bioavailability and pharmacokinetics of methotrexate (MTX) and its metabolite 7-hydroxy MTX after low dose MTX (25mg) in patients with chronic rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1992; 35 Suppl: S142
 23. Freeman-Narrod M, Gerstley BJ, Engstrom PF, Bornstein RS. Comparison of serum concentrations of methotrexate after various routes of administration. *Cancer* 36: 1619-1624,
 24. Teresi ME, Crom WR, Choi KE, Mirro J, Evans WE. Methotrexate bioavailability after oral and intramuscular administration in children. *J Pediatr* 1987; 110: 788-92
 25. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, van de Laar M. Splitting high-dose oral methotrexate improves bioavailability: a pharmacokinetic study in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33: 481-85
 26. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al: American college of rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)* 2008; 59(6):762-84
 27. Boers M, Verhoeven AC, Markusse H, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1997; 350: 309-18
 28. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002; 137:726-33.
 29. Stamler D. A randomized, double-blind study to assess the efficacy of tacrolimus (Prograf®) + methotrexate vs. placebo methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis in patients with partial response to methotrexate. http://www.clinicalstudyresults.org/drugdetails/?company_id=22&sort=c.company_name&page=2&drug_id=1363
 30. Lehman AJ, Esdaile JM, Klinkhoff AV, Grant E, Fitzgerald A, Canvin J; METGO Study Group.. A 48-week, randomized, double-blind, double-observer, placebo-controlled multicenter trial of combination methotrexate and intramuscular gold therapy in rheumatoid arthritis: results of the METGO study. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (5):1360-70

31. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R et al. The PREMIER study A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2007; 54: 26-37
32. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 675-81
33. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröll J, Balint G, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2817-29
34. Ornetti P, Solau E, Gaudin P, Sibilica J, Berthelot JM, Puechal X, et al. Increase in methotrexate dose in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 1379–80.

第5章—葉酸の投与法—

推奨：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。

1. 適応

1) 副作用の予防

消化器症状(口内炎、下痢、食思不振)、肝酵素上昇、血球減少、脱毛などの用量依存性副作用を予防する目的で葉酸を使用する¹⁻³⁾。海外では MTX 用量が本邦の 2～3 倍多く、葉酸 1～2mg/日の併用は RA に対する治療効果に影響しないという立場であり、MTX 投与の全例に葉酸併用を勧めている^{4,5)}。投与量の少ない本邦では、葉酸併用により MTX の効果が減弱する症例がみられるうえ、低用量では用量依存性副作用頻度が少ないことから、MTX 0.15mg/kg/体重未満の低用量では葉酸併用は必ずしも必要ではない⁶⁾。北欧の葉酸使用指針も同じ立場である⁷⁾。しかし、高用量(0.2mg/kg 体重以上)を使用する場合や副作用リスクが高い以下の症例では全例において葉酸併用が勧められる；腎機能低下例、高齢者、複数の NSAIDs 使用例。

一方、MTX 用量によっては、葉酸含有のサプリメントや総合ビタミン剤の服用により、効力が減弱する可能性もあることから、患者への指導も必要である。

2) 副作用の治療

MTX 投与中に自覚症状を伴わない持続性の肝酵素(AST, ALT, ALP)高値や軽度の白血球減少、血小板減少、MCV 高値を伴う貧血、口内炎が発現した場合は、MTX 投与量に関わらず葉酸を併用する⁷⁾。葉酸投与後も副作用が持続する場合は、MTX を減量する。

2. 葉酸製剤

葉酸製剤としてフォリアミン[®]錠(5mg)とロイコボリン錠(5mg)、ロイコボリン[®]注(3mg)が使用できる。RA に対する MTX 療法中の副作用発現時の毒性軽減目的に対して保険適用があるのはロイコボリン製剤のみであるが、実地診療上、使いやすいのはフォリアミン[®]錠である。ロイコボリン(フォリン酸カルシウム)は活性型葉酸で、ジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) の作用を必要としないため、重篤な副作用の救済の際には投与が勧められる。

3. 葉酸の用量・用法

葉酸投与量は 5mg(フォリアミン[®]1錠)/週が一般的である。葉酸の適正投与量を明らかにする目的で MTX 投与後の血清ホモシスチン濃度、血清や赤血球中の葉酸濃度の変化を検討した成績では、葉酸は 5mg/週、ロイコボリンは 2.5mg/週で十分であった^{8,9)}。本邦で MTX 平均 10mg/週投与中の副作用に対して、葉酸 5mg/週を投与した成績では、約半数に治療効果の減弱がみられた⁶⁾。海外の勧告では、最低 5mg/週の葉酸併用が推奨されているが、このときの MTX は 10~15mg/週から開始し、最高 20~30mg/週まで使用する投与方法である^{4,5)}。葉酸と MTX 投与量の比(葉酸/MTX 比)が 1.0 以上では治療効果の減弱がみられる頻度が多いので、原則的に 5mg/週を超える葉酸は必要ない。MTX が低用量(8mg/週以下)であれば、葉酸 5mg/週以下の併用も可能である。但し、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上、葉酸を 10mg/週まで増量するか MTX 減量を考慮する。

葉酸製剤と MTX の投与間隔については明確な結論はでていない。葉酸やフォリン酸を MTX 投与後、半減期の分布相以内に投与した成績では明らかに治療効果が減弱した^{10,11)}。国内外の臨床試験の成績からフォリアミン[®]を MTX 最終服用後 24~48 時間あけて投与すれば、治療効果には大きな差はないと考えられる。フォリアミンの併用により副作用が改善しても、臨床効果が減弱した場合は、葉酸を減量できる。その際は、フォリアミン

錠を粉碎して使用するなど、1mg 単位で調節する¹²⁾。

4. ロイコボリン救済療法(ロイコボリンレスキュー)

重篤な副作用発現時(重篤あるいは症状を伴う血球減少症など)には MTX を中止するとともに、活性型葉酸製剤であるロイコボリン投与を行う。ロイコボリン®錠 10mg、6 時間ごとに経口投与、あるいはロイコボリン®注 6 ~ 12mg、6 時間ごと筋注あるいは静注投与する(ロイコボリンの 1 日投与量は MTX 投与量の最低 3 倍量は投与する。MTX 8mg/週投与中であればロイコボリンは 24mg/日以上)。MTX の排泄を促す目的で十分な輸液と尿のアルカリ化を行う。ロイコボリン投与は副作用が改善するまで行う。

References

1. Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, Moher D, Wells GA, Tugwell P. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 1998; 25:36-43
2. Pincus T. Folic acid supplementation reduces methotrexate gastrointestinal side effects in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16:667-668
3. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology* 2004; 43: 267-71
4. Pavy S, Constantin A, Pham T, Gossec L, Maillefert JF, Cantagrel A et al. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2006; 73:388-95
5. Visser K, Katchamart 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* 2008; 68(7): 1086-93
6. Suzuki Y, Uehara R, Noguchi A, Tajima C, Ide M, Ichikawa Y, et al. Elevation of hepatic aminotransferases during low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. Risk factors and response to folic acid. *Scand J Rheumatol* 1999; 28:273-81
7. Enderessen GK and Hsby G. Folate supplementation during methotrexate treatment of patients with rheumatoid arthritis. An update and proposals for guidelines. *Scand J Rheumatol* 2001; 30:129-134
8. Morgan SL, Baggott JE, Lee JY, Alarcon GS: Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during long-term, low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: Implications for cardiovascular disease prevention. *J Rheumatol* 1998;25:441-46
9. van Ede AE, Laan H, Blom HJ, Boers GH, Haagsma CJ, Thomas CM et al. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2002; 41: 658-665
10. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, 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
11. Tishler M, Capsi D, Fishel B, Yaron M. The effects of leucovorin (folinic acid) on methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1988; 31:906-9
12. 鈴木康夫、齋藤榮子、若林孝幸、諏訪昭。メトトレキサール使用時における葉酸の使用法 リウマチ科 2007;37:176-86

第 6 章 - 投与開始前のスクリーニング検査 -

推奨：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。

投与開始前の検査として、禁忌や慎重投与の項目の有無や副作用の危険因子など MTX 投与が適正か否かの判断、RA 活動性や予後の把握に必要な検査に加えて、投与後の有効性や副作用のモニタリングに必要な検査項目もチェックする。

一般採血として、末梢血検査（白血球分画, MCV を含む）、赤沈、生化学検査（AST、ALT、ALP、LDH、アルブミン、血糖、Cr、BUN、IgG、IgM、IgA など）、CRP および尿一般検査を施行する。腎機能低下は MTX の副作用の危険因子として最も重要であるため、血清 Cr 値が基準値上限をこえる例、高齢者、低体重者などでは、推定 GFR 値や 2-ミクログロブリン、シスタチン C の値を参考にしながら腎機能を評価する（第 3 章参照）。

肝炎ウイルスのスクリーニング検査として、HBs 抗原、HCV 抗体を必ずチェックする。肝炎・キャリアの家族歴、肝炎の既往歴、輸血歴がある場合、HBs 抗原が陽性である場合は HBe 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBV-DNA 定量検査を測定する²⁾。これらの検査で、血液中あるいは肝臓に HB ウイルスの存在が疑われる時は、消化器内科専門医に相談する。MTX 使用中に HBV キャリアに B 型肝炎（劇症化）による死亡例が市販後 7 例集積されている³⁻⁵⁾。また、HB ウイルスが存在しない（HBs 抗原陰性、HBV-DNA 検出感度以下）が他の肝炎ウイルス関連データから HBV 既感染患者と考えられ、MTX 投与の有益性がリスクを上回ると判断される場合には、消化器内科専門医と連携しながら、ガイドライン²⁾に従い慎重に投与する。

胸部 X 線撮影（正面、側面）を必ずチェックする。治療開始前に間質性肺病変、感染症の有無を把握すると同時に、治療中に呼吸器合併症が発生した場合に比較するのに有用である。MTX 間質性肺病変や呼吸器合併症が疑われる場合は、胸部の聴診を行い、胸部 high resolution CT (HRCT) 撮影

および肺線維化マーカー(KL-6、SP-D など) を検査する。

表 1 MTX 開始前の検査項目

	項目
血液検査	
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 抗体、HBc 抗体、HBV-DNA 定量を追加
尿検査	蛋白、糖、ウロビリノーゲン、尿沈渣
肺疾患関連検査	
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 ₂)、胸部 HRCT および肺線維化マーカー（KL-6、SP-D など）を追加

Reference

1. Köttgen A, Pattaro C, Böger CA, Fuchsberger C, Olden M, Glazer NL, et al. New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat Genet.* 2010 ; 42(5):376-84.
2. 坪内博仁ほか．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)
3. Ito S, Nakazono K, Murasawa A, Mita Y, Hata K, Saito N *et al.* Development of fulminant hepatitis B (precore variant mutant type) after the discontinuation of low-dose methotrexate therapy in a rheumatoid arthritis patient. *Arthritis Rheum* 2001; **44**: 339-42.
4. Hagiwara H, Kubota T, Komano Y, Kurosaki M, Watanabe M, Miyasaka N. Fulminant hepatitis in an asymptomatic chronic carrier of hepatitis B virus mutant after withdrawal of low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; **22**: 375-6.
5. リウマトレックス適正使用情報 死亡症例(肝障害 11 例)の検討 Vol.16 ワイス株式会社 2010.4

第7章 - 投与中のモニタリング -

推奨：投与開始後、安全性と有効性のモニタリングを行なう。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。

安全性モニタリングで重要なのは、重篤になりやすい副作用と頻度が多い副作用への対応である。骨髄抑制、薬剤性肺障害、重症感染症は、わが国のMTX服用患者における重篤な副作用の三大要因であり厳重な監視が必要である¹⁾。

MTXの投与開始後または増量後6ヶ月程度は、2-4週ごとに血液検査（末梢血[MCV,白血球分画を含む]、赤沈、CRP、AST、ALT、アルブミン、血糖、Cr、BUN）および検尿を行なう。投与量が決まった後は、検査の間隔は8週間毎でも可能であるが、腎機能障害など副作用危険因子があれば、より短い間隔で検査する²⁾。

末梢血検査では白血球分画をチェックする事により、好中球減少や感染症危険因子としてのリンパ球減少をモニタリングできる。MCVの高値あるいは短期的な上昇は葉酸欠乏を示唆し、骨髄障害の前兆である場合がある³⁾。

生化学検査では、AST、ALT、アルブミン、血糖、Cr、BUNを必ず行う。肝酵素（AST,ALT, ALP）上昇は、MTX治療中に高頻度に見られる検査値異常のひとつである⁴⁻⁵⁾。肝酵素値が持続的に高値を示す症例では、肝線維化など慢性肝疾患の存在が疑われる⁶⁾。低アルブミン血症は慢性炎症に伴い高頻度に見られるが、アルブミン低値が持続する例では慢性肝疾患の存在が否定出来ないばかりか、骨髄障害や感染症の危険因子にもなる⁷⁾。

薬剤性肺障害および日和見感染症のモニタリングの目的で、胸部X線

写真（正面、側面）を年 1 回撮影する。定期的な胸部 X 線撮影により MTX 間質性肺炎を予測することはできないが、非結核性抗酸菌症や肺真菌症などの日和見感染症が無症状で合併する場合があるので定期的な検査が勧められる。

間質性肺炎などの胸部疾患合併例では年 1-2 回の胸部 X 線、年 1 回の胸部 HRCT 検査施行、必要に応じて肺線維化マーカー(KL-6、SP-D など)や α -D グルカン測定する。製造販売後調査では MTX 治療中のクリプトコッカス感染症が少なからず報告されているが、 α -D グルカン測定はクリプトコッカス感染症の診断には有用でない。

副作用が発現した場合は、第 10 章の副作用への対応の項を参照にして適切な対処方法で対応する。

有効性のモニタリングとして、炎症反応（赤沈、CRP）や MMP-3 などの検査と医師や患者の評価を組み合わせた疾患活動性評価法（DAS 28 など）を用いて総合的に判断する。最近のタイトコントロールの観点から、治療開始時の評価は 4-8 週毎に行い、治療目標と照らし合わせ、MTX 用量の調節を行う。低疾患活動性または寛解が 3 ヶ月以上持続した場合には、活動性の評価間隔を 2~3 ヶ月毎とすることも可能である。また、画像的評価として関節単純 X 線（手、足部、その他罹患関節）を少なくとも年 1 回行う。関節エコー検査は滑膜炎活動性評価法として有用性が報告されており、可能なら適宜おこなう。治療効果が不十分であれば、MTX の増量、または他の低分子 DMARDs あるいは生物学的製剤との併用療法を考慮する（第 4 章参照）。

表 2 投与中モニタリング: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	
肺疾患関連検査		
全ての患者	胸部 X 線撮影（正面、側面）	無症状なら年 1 回
胸部疾患合併例	胸部 X 線撮影（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

表 3 投与中モニタリング: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 12 週ごとまで延長 可能
血液検査	赤沈、CRP、MMP-3	
関節画像検査		
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

Reference

1. リウマトレックス適正使用情報 死亡症例(肝障害 11 例)の検討 Vol.16 ワイス株式会社 2010.4
2. Rheumatoid Arthritis Clinical Trial Archive Group.The effect of age and renal function on the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1995; 22(2):218-23
3. Weinblatt, M.E. and P. Fraser, *Elevated mean corpuscular volume as a predictor of hematologic toxicity due to methotrexate therapy.* Arthritis Rheum, 1989. 32(12): p. 1592-6.

4. Visser K, van der Heijde D. Incidence of liver enzyme elevations and liver biopsy abnormalities during methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: A systematic review of the literature. *Arthritis Rheum* 2008;58 (suppl):S557
5. Suzuki Y, Uehara R, Tajima C, Noguchi A, Ide M, Ichikawa Y, Mizushima Y. 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(5):273-81.
6. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996; 39:723-31
7. Kent PD, Luthra HS, Michet C Jr. Risk factors for methotrexate-induced abnormal laboratory monitoring results in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2004 Sep;31(9):1727-31.

第8章 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。

整形外科予定手術の周術期における 5mg/週-12.5mg/週の MTX の継続投与は基本的に術後合併症や創傷治癒には影響せず、RA 活動性の再燃を減少させると言われている¹⁻⁷⁾。報告者により頻度は異なるが、術後感染症は 8.7% (継続群) vs 5.5% (休薬群)⁴⁾、3.9% (継続群) vs 4.8% (休薬群)⁵⁾、術後創傷遷延治癒は 10.3% (継続群) vs 12.0% (休薬群)⁶⁾、感染症を含めた術後合併症では 2% (継続群) vs 15% (休薬群)⁷⁾と、MTX 継続投与による影響はないとされている。しかし一方で周術期に MTX を継続投与されていた患者では術後感染症の合併が多いとする報告もある [21% (継続群) vs 0% (休薬群)、25% (継続群) vs 0% (休薬群)^{8,9)}。] 整形外科予定手術以外の手術に関するエビデンスはないため、術前 / 術後の患者の状態に応じて周術期における MTX の投与の継続あるいは、一時中断あるいは再開を判断することが望ましい。特に MTX12.5mg/週以上の投与症例では、個々の合併症を考慮した慎重な判断が望ましい。

Reference

1. Loza E, Martinez-Lopez JA, Carmona L. A systematic review on the optimum management of the use of methotrexate in rheumatoid arthritis patients in the perioperative period to minimize perioperative morbidity and maintain disease control. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27 (5): 856-62.
2. Pieringer H, Stuby U, Biesenbach G. The place of methotrexate perioperatively in elective orthopedic surgeries in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008; 27(10): 1217-20.
3. Pieringer H, Stuby U, Biesenbach G. Patients with rheumatoid arthritis undergoing surgery: how should we deal with antirheumatic treatment? *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36 (5): 278-86.
4. Perhala RS, Wilke WS, Clough JD, Segal AM. Local infectious complications following large joint replacement in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate versus those not treated with methotrexate, *Arthritis Rheum*. 1991; 34 (2): 146-52.
5. Murata K, Yasuda T, Ito H, Yoshida M, Shimizu M, Nakamura T. Lack of increase in postoperative complications with low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. *Mod Rheumatol*. 2006; 16 (1): 14-9.
6. Sany J, Anaya JM, Canovas F, Combe B, Jorgensen C, Saker S, et al. Influence of methotrexate on the frequency of postoperative infectious complications in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1993; 20 (7): 1129-32. *Semin Arthritis Rheum*
7. Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients

- with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery, *Ann Rheum Dis*. 2001; 60(3): 214-7.
8. Bridges SL Jr, López-Méndez A, Han KH, Tracy IC, Alarcon GS. Should methotrexate be discontinued before elective orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol*. 1991; 18(7): 984-8.
 9. Carpenter MT, West SG, Vogelgesang SA, Casey Jones DE. Postoperative joint infections in rheumatoid arthritis patients on methotrexate therapy, *Orthopedics*. 1996; 19(3): 207–10.

第9章 妊娠・授乳希望への対応

推奨：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か月前には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。

1. 妊娠

妊娠中 MTX 投与を受けると、胎児の中枢神経障害、頭蓋骨異常、四肢や口蓋の成長障害をきたすとされている。妊娠第1三半期に MTX 20mg/週までのパルス療法を受けた症例の63 妊娠をレビューした報告では、任意の中絶が19 例、流産が11 例(17%)で、33 例が出産に至り、うち4 例に先天性奇形がみられ1 例が多発奇形であった。満期産児の体重は正常範囲であった¹⁾。その後のレビューでは、低用量 MTX を週1 回投与した場合、妊娠初期の曝露後の先天異常リスクは5~10%と報告されている²⁾。

1) 予防対策

- (1) 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。
- (2) 海外のエビデンスを基にした MTX 使用法に対する勧告では、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か月前にはMTX を中止することが推奨されている³⁾。わが国の MTX の添付文書では、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注意を与え、男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3 ヶ月間は配偶者が妊娠を避けるよう注意を与えている。

2. 授乳

MTX は乳汁中にわずかではあるが、検出される(乳汁中：血清中 = 0.08)⁴⁾ため、授乳中は MTX の投与は禁忌である⁵⁾。

文献

1. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8(3):209.
2. Ostensen M, Forger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5(7):382-90.
3. Visser K, Katchamart 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* 2009;68(7):1086-93.
4. Johns DG, Rutherford LD, Leighton PC, Vogel CL. Secretion of methotrexate into human milk. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112(7):978-80.
5. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35(2):112-21.

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。

1. 患者教育

1)患者教育の重点項目

MTX 開始時には、副作用予防、早期発見・治療のために以下の点を十分説明し、投与継続中も患者教育を繰り返し実施する。

- (1) MTX 投与中は常に副作用の出現に注意を払う。
- (2) 特に MTX 開始後（あるいは増量後）1 か月程度は消化器症状（口内炎、下痢、食思不振）、肝障害など用量依存性の副作用が出現する可能性がある。
- (3) MTX 投与期間中は常に、骨髄障害、感染症、間質性肺炎に注意しなければならない。
- (4) MTX 投与量安定後は、2-3 か月間隔の受診となる場合もあるため、以下の症状（副作用の初期症状あるいは副作用を誘発する症状）が出現したら、速やかに主治医に連絡を取るか、服用薬を持って近医を受診する。

2)副作用早期発見のための重要な自覚症状と対応

(1) 発熱・咳嗽・息切れ・呼吸困難

細菌性肺炎、ニューモシスチス肺炎、間質性肺炎など重症な肺障害の可能性がある。発熱を伴わない軽度の咳嗽のみで安易に MTX を中止すべきではないが、急に上記の症状が出現したときには速やかに MTX を中止させ、精査する。

(2) 食思不振・嘔吐・下痢・新たな口内炎・咽頭痛

高齢者では発熱・嘔吐・下痢などにより予期せず脱水となることが少なくない。脱水になると MTX 血中濃度が著しく上昇するため、い

ままでには認められなかった骨髄障害（血球減少症）が急速に出現する。この場合、口内炎・口腔内びらん・咽頭痛などが出現することが多い。脱水の場合には速やかに MTX を中止させ、精査する。

(3) 嘔気・倦怠感

一時的なものであれば問題ないが、慢性的な場合・症状が強い場合には MTX 濃度の上昇、肝機能障害などの可能性があるため、精査する。

(4) 皮下出血（出血傾向）

血小板減少症（骨髄障害）による可能性があり、速やかに受診させ末梢血検査などを実施する。

(5) 尿量減少、下腿浮腫、体重増加など

腎機能を確認し、腎機能低下を認める場合には MTX を減量あるいは中止する。

2. 骨髄障害

骨髄障害は血中 MTX 濃度依存性の副作用である。白血球減少と血小板減少が多いが、重症例では汎血球減少となる。MTX との因果関係が否定できない死亡症例の 36.6%が血液障害で、ほぼすべてが骨髄障害である¹⁾ため最も注意すべき副作用の一つである。

1) 危険因子

(1) 腎機能障害¹⁻⁶⁾（GFR^{注1}<60mL/分）

MTX は 80-90%が腎から排泄されるため、腎不全症例や透析症例に使用した場合には致死的な骨髄障害を来す。

(2) 高齢^{1-3, 5, 6)}（>70 歳）

高齢者の場合、潜在的に腎機能障害を有することが多く、また摂食不良などによる脱水をしばしば引き起こすため MTX の血中濃度が中毒量に達することがある。

(3) 葉酸欠乏^{5, 6)}

口内炎²⁾や、末梢血液検査で MCV（mean corpuscular volume）の上昇（>100 fL）^{7, 8)}は葉酸欠乏を示唆し、骨髄障害を予測する所見とさ

れる。

(4) 多数薬剤（5 剤以上）の併用^{2, 4-6)}

インドメタシンなどの非ステロイド抗炎症薬の併用を危険因子とする報告²⁾もある。なお薬物相互作用の項も参照されたい。

(5) 低アルブミン血症^{2, 4, 6)}

MTX の 42-57% は血中でアルブミンと結合しているため、低アルブミン血症では遊離 MTX が増え、骨髄毒性を高める。

2) 予防対策

まず大切なことは、医師の処方ミスによる過量投与、あるいは患者の服用間違いによる過量投与を未然に防ぐことである。そのためには、薬剤師との連携を密にする⁷⁾。高度の腎機能障害（GFR^{注1)} < 30mL/分）を有する患者に対しては投与しない¹⁾。また、軽度でも腎障害がある患者（GFR^{注1)} < 60mL/分）や、薬剤性骨髄障害の既往を有する患者では投与を慎重にする。高齢者では MTX の高用量投与を避ける。このようなリスクの高い患者では葉酸製剤の併用（5-10mg/週）が強く推奨され（葉酸の項を参照）、日常診療では脱水症状や口内炎などに注意する。末梢血液検査では白血球分画や MCV も確認し、その絶対値のみでなくその推移にも注意を払う。同時に腎機能のモニタリングを欠かさないようにする。

3) 発症時の対処方法

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。軽症の場合には経過観察のみで十分であるが、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/mm³、血小板 < 50,000/mm³）では、活性型葉酸であるロイコボリンレスキュー（葉酸の項目を参照）と十分な輸液を行う。また無顆粒球症では G-CSF の投与を、血小板減少が高度で出血傾向が認められるときには血小板輸血を行う。白血球減少に伴う二次的な感染症にも留意し、必要に応じて抗菌薬、抗真菌薬の投与を行う。

注 1 推定 GFR の計算式は第 3 章を参照のこと。

3. 間質性肺炎(MTX 肺炎)

発現頻度は報告により異なるが、1-7%前後であるとされる^{1,9,10)}。死亡率は13%との報告がある¹¹⁾。本邦での MTX との因果関係が否定できない 361 症例の死亡報告のうち 31.0%を占める¹⁾。副作用発現時の年齢は、60 歳代、70 歳代がそれぞれ 36.4%、39.1%であり、投与量は 85.1%が 4-6mg/週であり、用量依存性の指摘はない。発症時期は、海外でも¹⁰⁾本邦でも MTX 開始後 1 年以内が多い(65.0%)とされる¹⁾が、平均 31.0 カ月(4-104 ヶ月)との報告もある¹²⁾。したがって、MTX 投与中は常に MTX 肺炎を念頭に置く必要がある。MTX 肺炎を生じた 11 例では、いずれも肺病変発症時にリンパ球数が減少していたとする報告がある¹³⁾。

1) 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 使用歴が挙げられている^{14,15)}。

(2) まったくリスク因子のない症例に発症することも少なくない¹⁰⁾。

2) 予防対策

(1) 患者にはあらかじめ、発熱、咳嗽、息切れ、呼吸困難などの初期症状を定期的に説明し、これらの症状が急性あるいは亜急性に出現した場合には、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する。

(2) 呼吸器病変が疑われた場合には、聴診、経皮的酸素飽和度モニター(SpO₂)、胸部レントゲン、胸部 CT 検査(高分解能 CT、High Resolution CT が望ましい)などをおこなう。

3) 発症時の対処方法

(1) 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 に伴う肺病変などの出現・増悪を鑑別するための検査を速やかに進める。症状発現から診断までの期間は平均 8±6 日後である¹²⁾。

(2) 必要に応じ呼吸器専門医にコンサルトする。図 1 に呼吸器疾患の鑑

別を示す。

- (3) 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（経口プレドニゾロン 0.5-1mg/kg/日）をおこなう。重症度に応じてステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 500mg-1000mg/日、3日間連続点滴静注）を併用する^{10, 11)}。
 - (4) ニューモシスチス肺炎や細菌性肺炎などの肺疾患の鑑別が困難な時には、副腎皮質ステロイドにスルファメトキサゾール・トリメトプリム(ST 合剤、6-12g/日：感染症の項参照) 抗菌薬などの投与を並行して行う。状況に応じて、ほかの真菌性・ウイルス性肺炎に対する治療も併用する。
 - (5) 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。必要に応じ、感染症専門医にコンサルトする。
- 4) MTX の再投与により薬剤性肺炎の再燃が 25%にみられた報告¹¹⁾があるため、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必要がある。

4. 感染症

2009 年 12 月 31 日までに報告された MTX との因果関係を否定できない 361 例の死亡症例のうち、感染症は 61 例（16.9%）を占めた。そのうち、ニューモシスチス肺炎や結核などの日和見感染症 27 例（44.2%）、肺炎 16 例（26.2%）、敗血症・敗血症性ショック 8 例（13.1%）が主な感染症であった。これらの感染症死亡例の 23.0%に呼吸器障害が、18.0%に血液障害が併発していた点も特筆される¹⁾。また、真菌感染症の中では、クリプトコッカス感染症(肺炎、髄膜炎)の報告例が比較的多く、クリプトコッカス肺炎による死亡例も 2 例報告されている¹⁾。クリプトコッカス感染症は -D グルカンではスクリーニングできないので注意する。

MTX 投与中の重篤感染症の約 80%は開始後 2 年間に発現し、MTX の長期投与は重症感染症リスクの増加をもたらさないと報告されている¹⁶⁾。

1) 危険因子

- (1) 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
これらは RA 患者における共通した感染リスク因子である¹⁷⁾。
- (2) 慢性呼吸器感染症（副鼻腔炎、慢性気管支炎など）、歯周病などの
慢性感染症合併
- (3) 腎機能障害¹⁾
MTX の血中濃度が上昇し、骨髄障害による感染症合併を来しやすくなる
- (4) 骨髄障害¹⁾
- (5) 日和見感染症既往（肺結核、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロ
ウイルス感染症など）

2) 予防対策

- (1) 合併感染症の治療を先行して行い、治癒を確認する
- (2) 65 歳以上の高齢者では肺炎球菌ワクチンを接種する
- (3) インフルエンザワクチンを毎年接種する
- (4) 年齢・病歴・胸部画像所見・ツベルクリン反応・インターフェロン
ガンマ産生試験(Quantiferon®)・副腎皮質ステロイド使用量などから
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（300mg/日、低体重者では 5mg/kg/日）などによる先行治療を
考慮する。
- (5) 年齢・病歴・胸部画像所見・副腎皮質ステロイド使用量・末梢血リ
ンパ球数などから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（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。

3) 発症時の対処方法

- (1) 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（図 1）。必要に応じて、感染症専門医などにコ
ンサルトする。

5. 消化管症状

MTX の消化管症状には、口内炎、嘔気、下痢、腹痛などがある。発現頻度は 10-37%におよぶとする報告もある¹⁸⁾。MTX の消化管症状による中止理由としては口内炎 2.2%、嘔気 1.8%、下痢 1.4%、腹痛などがあげられる⁹⁾。

1) 危険因子

明らかなものは指摘されていない。

2) 予防対策

あらかじめ葉酸製剤を併用（葉酸の項を参照）することにより消化管症状の発現が低下したとする報告がある^{19, 20)}。

3) 発症時の対処方法

(1) 葉酸や活性型葉酸(ロイコボリン)併用は二重盲検試験で消化管症状に有用であったとの報告²⁰⁾、有用ではなかったとする報告²¹⁾の両者があるものの、系統的レビューでは葉酸、活性型葉酸の補充は消化管症状の発現を軽減すると結論されている¹⁹⁾。

(2) 日本人において、MTX 投与時のアフタ性口内炎に対しマレイン酸イソグラジンが有効であることを示唆する報告がある²²⁾。

(3) MTX 服用日にがん化学療法時の塩酸グラニセトロン（保険適応外）が MTX の嘔気・嘔吐抑制に有用であったという報告がある²³⁾。MTX 服用日にドンペリドン、メトクロプラミドの併用も試みしてみる。

6. 肝障害（HBV 再活性化を含む）

MTX による肝障害は、用量依存性に発現する主として肝細胞障害型の肝機能障害と、肝炎ウイルスに関連した肝障害に大別される。2009 年 12 月 31 日までに報告された MTX との因果関係を否定できない 361 例の死亡症例のうち、11 例（3.0%）が重篤な肝障害による死亡で、劇症肝炎 5 例、肝障害 3 例、B 型肝炎 2 例、肝機能障害 1 例であった。11 例中 7 例が B 型肝炎ウイルス(HBV)キャリア、1 例が慢性 B 型肝炎合併、C 型肝炎ウイルス(HCV)キャリアおよび慢性 C 型肝炎合併が 1 例ずつであった¹⁾。

慢性肝疾患のある患者は本剤の禁忌に該当するため、投与前の肝機能評価および肝炎ウイルスのスクリーニングは必須である（スクリーニングの項を参照）。

MTX 単剤投与時の長期安全性に関するメタ解析（患者数 3808 人、平均投与量 10.5mg/週、平均観察期間 55.8 カ月）では AST/ALT 上昇率は 20.2%、正常上限の 2 倍から 3 倍、3 倍を超える AST/ALT 上昇率は 12.9%および 3.7%であった¹⁶⁾。MTX 投与下の肝線維化に関するメタ解析では 334 名の RA 患者（平均投与量 9.3mg/週、平均観察期間 55 カ月）のうち、中等度以上の肝線維化または肝硬変が 2.7%で観察された²⁴⁾。ただし、MTX 開始時に肝生検を施行した 2 件の前向き研究に限ると、4 年間の MTX 治療後に重症肝硬変を発症した症例は 1 例も認めなかった^{25, 26)}。MTX 投与に伴う肝線維化または肝硬変は稀であり、肝機能異常が持続する場合には可能性の一つとして考慮する必要は残っているものの、最近の欧米のリコメンデーション^{27, 28)}では肝生検の必要性については特に言及されていない。

1) 危険因子^{1, 28)}

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

2) 予防対策

(1) 肝炎ウイルスキャリア・既感染患者に対する予防対策

B 型肝炎ウイルスキャリア・既感染の 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 の投与を極力回避する。やむを得ず投与する場合には、消化器内科専門医と連携しながら、必要に応じて抗ウイルス薬（エンテカビル水和物等）の予防投与を併用し、慎重にモニタリングする²⁹⁾。C 型肝炎ウイルスキャリアの RA 患者では同様な報告はないが、ウイルス性肝炎が増悪する可能性が否定できないため、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。

(2) 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の併用(5mg/週)が推奨される²⁷⁾(葉酸の項を参照)。

3) 発症時の対処方法

(1) 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²⁹⁾。MTX 中止にともなう B 型ウイルス性肝炎の劇症化が報告されている。

(2) 肝炎ウイルス非感染患者における肝障害

肝炎ウイルス非感染患者で、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²⁷⁾。

肝炎ウイルス非感染患者で、MTX 投与中の 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。

上記によっても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²⁹⁾。

7. リンパ増殖性疾患

RA 患者では MTX 使用の有無にかかわらず一般人口に比して約 2-4 倍程度リンパ腫の合併が多い。リンパ腫・リンパ増殖性疾患(LPD)は MTX と因果関係の否定できない死亡症例の 6.6%で発生している¹⁾。MTX により誘発されたリンパ腫(MTX RA-LPD)は、B 細胞型非ホジキンリンパ腫(NHL)が多く、MTX と関連のない RA に続発したリンパ腫(non-MTX RA-LPD)と組織学的特徴に差がない³⁰⁾。MTX RA-LPD の場合、non-MTX RA-LPD に比して

RA 発症からリンパ腫の合併までの期間が短い³⁰⁾。リンパ腫の発症における MTX の関与については明確でないが³¹⁾、フランスのレジストリーではホジキンリンパ腫との関連が報告されており、その大部分で EB ウイルス(EBV)の活性化が示されている³²⁾。一方、EBV 関連の (= EBV 活性化を伴う) NHL の場合、MTX の中止のみで寛解することがある³³⁾。

1) 危険因子

MTX 投与量も含めてエビデンスの明らかな MTX RA-LPD の危険因子は知られていない。RA の疾患活動性持続をリンパ腫の危険因子とする報告³⁴⁾があるが、MTX RA-LPD では不明である。MTX RA-LPD では、MTX 投与量やシェーグレン症候群合併も危険因子にならないとされる³²⁾。

2) 予防対策

LPD 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。経過中に、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て LPD を鑑別する。MTX RA-LPD ではリンパ節外が原発であることも多く、皮膚病変などにも注意する。

3) 発症時の対処方法

LPD が疑われた場合には、MTX を中止する。一部の症例では薬剤中止および少量の副腎皮質ステロイド投与で消失するが、自然退縮傾向がない場合は、早期に血液内科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 LPD が認められた場合には、MTX の再開は不可である。

8. 薬物相互作用

MTX の主な薬物相互作用のうち特に留意すべき相互作用を以下に示す^{35, 36)}。

1) MTX の副作用を増強する可能性がある薬物相互作用とその機序

(1) アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬

機序：腎におけるプロスタグランジン合成阻害による腎血流量低下、ナトリウムおよび水分貯留傾向により、MTX の腎からの排泄

が遅延し、MTX の血中濃度を上昇させる。

- (2) スルホンアミド系薬剤、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、フェニトイン、バルビツール酸誘導体

機序：これらの薬剤が血漿蛋白と結合し、MTX を血漿蛋白から競合的に置換遊離させ、MTX の血中濃度を上昇させる。

- (3) スルファメトキサゾール・トリメトプリム(ST 合剤)

ニューモシスチス肺炎に対する予防投与量(バクタ 1錠/日、連日、または2錠/日、週3日)であれば一般的に相互作用を考慮する必要はない。ただし、治療量のスルファメトキサゾール・トリメトプリムとMTXの併用は骨髄抑制の報告があり、避けるべきである。

機序：両薬剤の葉酸代謝阻害作用が協力的に作用するため。尚、トリメトプリムは enzymatic kinetic 法による MTX 血中濃度測定に影響を及ぼす³⁷⁾。

- (4) ペニシリン系抗菌薬³⁸⁾・プロベネシド³⁹⁾

機序：腎からのMTXの排泄を競合的に阻害する。

- (5) レフルノミド

機序：併用により骨髄抑制などの副作用が増強される⁴⁰⁾。

- (6) ポルフィマーナトリウム

機序：ポルフィマーナトリウムは光感受性を高めるので、MTX による光線過敏症を増強する可能性がある。

- (7) アルコール

機序：MTX の肝毒性（肝硬変、肝線維症のリスク）を増強する。

- (8) 生ワクチン

機序：生ワクチンによる全身性感染症を発症することがある。

- (9) シクロスポリン

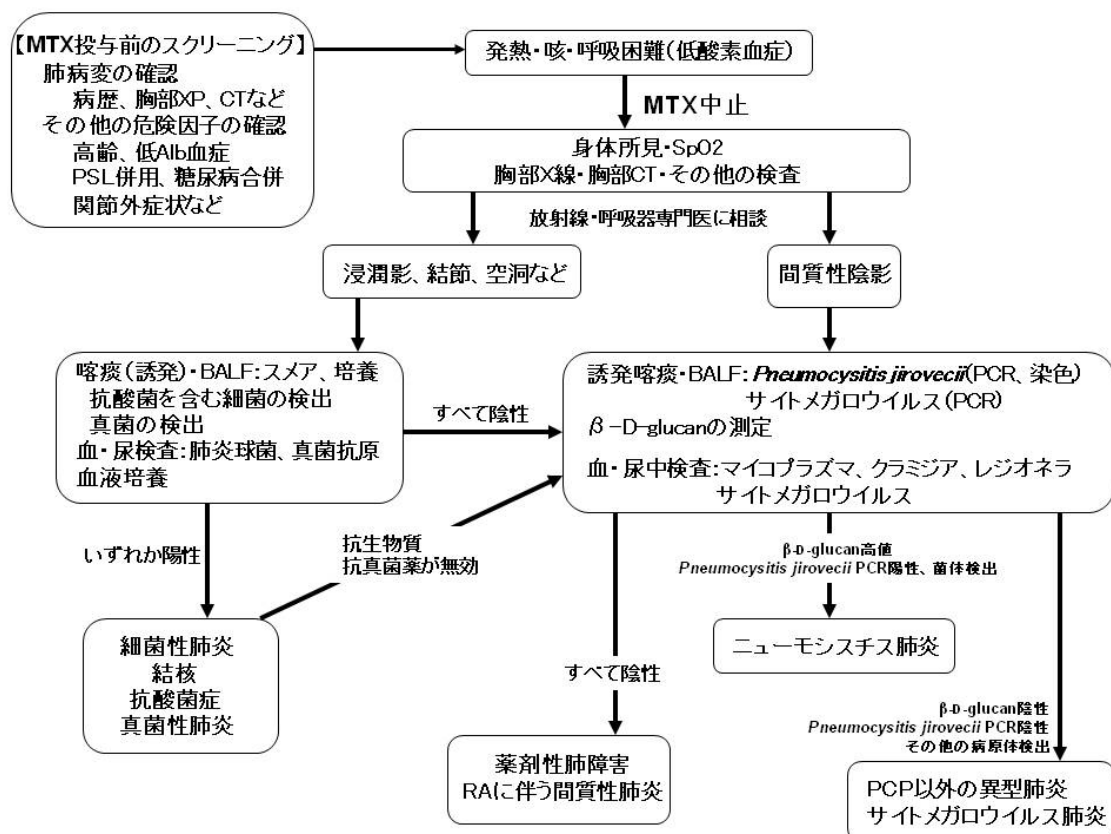
機序：MTX の肝毒性を増強し、血中濃度を上昇させる。

- 2) MTX の作用を減弱させる可能性がある薬物相互作用

- (1) 葉酸

機序：MTX の葉酸代謝阻害作用に拮抗する。

図1 MTX投与中の発熱・呼吸器症状発現時の対処



BALF=気管支肺胞洗浄液

PCR=polymerase chain reaction

SpO2=経皮的酸素分圧

References

1. ワイス株式会社. リウマトレックス適正使用情報(死亡症例の検討). 2009.
2. 大曾根康夫, 裕 岡, 亀田秀人, ほか. 関節リウマチにおけるメトトレキサート療法の副作用. 特に汎血球減少症と間質性肺炎例の背景因子に関する検討. リウマチ. 1997;37:16-23.
3. Buchbinder R, Hall S, Sambrook PN, Champion GD, Harkness A, Lewis D, et al. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: a life table review of 587 patients treated in community practice. J Rheumatol. 1993 Apr;20(4):639-44.
4. Gutierrez-Urena S, Molina JF, Garcia CO, Cuellar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1996 Feb;39(2):272-6.
5. Kuitunen T, Malmstrom J, Palva E, Pettersson T. Pancytopenia induced by low-dose methotrexate. A study of the cases reported to the Finnish Adverse Drug Reaction Register From 1991 to 1999. Scand J Rheumatol. 2005 May-Jun;34(3):238-41.
6. Lim AY, Gaffney K, Scott DG. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. Rheumatology (Oxford). 2005 Aug;44(8):1051-5.
7. Preet Singh Y, Aggarwal A, Misra R, Agarwal V. Low-dose methotrexate-induced pancytopenia. Clin Rheumatol. 2007 Jan;26(1):84-7.
8. Weinblatt ME, Fraser P. Elevated mean corpuscular volume as a predictor of hematologic toxicity due

- to methotrexate therapy. *Arthritis Rheum.* 1989 Dec;32(12):1592-6.
9. Kinder AJ, Hassell AB, Brand J, Brownfield A, Grove M, Shadforth MF. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Jan;44(1):61-6.
 10. Saravanan V, Kelly CA. Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Feb;43(2):143-7.
 11. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J.* 2000 Feb;15(2):373-81.
 12. Tokuda H, Sakai F, Yamada H, Johkoh T, Imamura A, Dohi M, et al. Clinical and radiological features of *Pneumocystis pneumonia* in patients with rheumatoid arthritis, in comparison with methotrexate pneumonitis and *Pneumocystis pneumonia* in acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter study. *Intern Med.* 2008;47(10):915-23.
 13. Inokuma S, Kono H, Kohno Y, Hiramatsu K, Ito K, Shiratori K, et al. Methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis occurs with peripheral blood lymphocyte count decrease. *Ann Rheum Dis.* 2006 Aug;65(8):1113-4.
 14. Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, 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 Sep 1;127(5):356-64.
 15. Ohosone Y, Okano Y, Kameda H, Fujii T, Hama N, Hiramatsu M, et al. Clinical characteristics of patients with rheumatoid arthritis and methotrexate induced pneumonitis. *J Rheumatol.* 1997 Dec;24(12):2299-303.
 16. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jul;68(7):1100-4.
 17. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002 Sep;46(9):2294-300.
 18. Hoekstra M, van Ede AE, Haagsma CJ, van de Laar MA, Huizinga TW, Kruijssen MW, et al. Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003 May;62(5):423-6.
 19. Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2009 Mar;160(3):622-8.
 20. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, Austin JS, Veitch TA, Lee JY, et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1994 Dec 1;121(11):833-41.
 21. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, van de Laar MA, van Denderen CJ, 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 Jul;44(7):1515-24.
 22. Yoshida T, Hiramatsu M. Therapeutic benefits of irsogladine maleate on aphthous stomatitis induced by methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003 Sep;30(9):2082-3.
 23. Devlin J, Wagstaff K, Arthur V, Emery P. Granisetron (Kytril) suppresses methotrexate-induced nausea and vomiting among patients with inflammatory arthritis and is superior to prochlorperazine (Stemetil). *Rheumatology (Oxford).* 1999 Mar;38(3):280-2.
 24. Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med.* 1991 Jun;90(6):711-6.
 25. Kremer JM, Lee JK. The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1986 Jul;29(7):822-31.
 26. Tishler M, Caspi D, Halperin Z, Baratz M, Moshkowitz M, Yaron M. A prospective analysis of liver biopsies in rheumatoid arthritis patients receiving long term methotrexate therapy. *Rheumatol Int.* 1992;12(1):39-41.
 27. Visser K, Katchamart 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.* 2009 Jul;68(7):1086-93.

28. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Jun 15;59(6):762-84.
29. 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 持田智, 坂井田功, 田中栄司, et al. 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。[特別寄稿]。2009;50(1):38-42.
30. Hoshida Y, Xu JX, Fujita S, Nakamichi I, Ikeda J, Tomita Y, et al. Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol.* 2007 Feb;34(2):322-31.
31. Baecklund E, Askling J, Rosenquist R, Ekblom A, Klareskog L. Rheumatoid arthritis and malignant lymphomas. *Curr Opin Rheumatol.* 2004 May;16(3):254-61.
32. Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, Liote F, Balandraud N, Sibilia J. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood.* 2002 Jun 1;99(11):3909-15.
33. Miyazaki T, Fujimaki K, Shirasugi Y, Yoshida F, Ohsaka M, Miyazaki K, et al. Remission of lymphoma after withdrawal of methotrexate in rheumatoid arthritis: relationship with type of latent Epstein-Barr virus infection. *Am J Hematol.* 2007 Dec;82(12):1106-9.
34. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum.* 2004 Jun;50(6):1740-51.
35. ワイス株式会社, 武田薬品工業株式会社. 抗リウマチ剤リウマトレックスカプセル 2mg 添付文書. 2010.
36. Baxter K. ストックリー医薬品相互作用ポケットガイド. 日経 BP 社; 2008.
37. 本屋敏郎, 石橋丸應, 嶽崎俊郎, 清川. メトトレキサート血中濃度測定に及ぼすトリメトプリムの影響. *医学のあゆみ.* 1986;138(5):373-4.
38. Dawson JK, Abernethy VE, Lynch MP. Methotrexate and penicillin interaction. *Br J Rheumatol.* 1998 Jul;37(7):807.
39. Basin KS, Escalante A, Beardmore TD. Severe pancytopenia in a patient taking low dose methotrexate and probenecid. *J Rheumatol.* 1991 Apr;18(4):609-10.
40. Chan J, Sanders DC, Du L, Pillans PI. Leflunomide-associated pancytopenia with or without methotrexate. *Ann Pharmacother.* 2004 Jul-Aug;38(7-8):1206-11.