

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【簡易版】

日本リウマチ学会MTX診療ガイドライン策定小委員会／編

※本簡易版は本体から取り外して使用できます

一般社団法人
日本リウマチ学会

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【簡易版】

1 適応

- 推奨①** 関節リウマチ (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 (表1).
- 推奨②** 他の従来型合成抗リウマチ薬の通常量を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への変更またはMTXの追加併用投与を考慮する。

2 禁忌と慎重投与

- 推奨③** 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 (表2)。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 (表3)。

■表1 RAの予後不良因子

| 米国リウマチ学会推奨 (2012) | 欧州リウマチ学会推奨 (2013) |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ・ HAQ-DI 高値などの身体機能制限 ・ 骨びらん ・ 関節外症状 ・ 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 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 非常に高い疾患活動性 ・ 早期からの関節破壊の存在 ・ 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 (高値*) 陽性 |

*基準値上限の3倍を超える。

■表2 投与禁忌

| |
|---|
| 1. 妊婦また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 ① 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 ② 過去5年以内のリンパ増殖性疾患の診断あるいは治療歴のある場合 ③ 著しい白血球減少あるいは血小板減少 上記の判定には以下の基準を目安とするが、合併症の有無などを考慮して判断する ①白血球数< 3,000/mm ³ , ②血小板数< 50,000/mm ³ |
| 5. 肝障害を有する患者 ① 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 ② 肝硬変と診断された場合 ③ その他の重大な肝障害を有する場合 |
| 6. 高度な腎障害を有する患者（判定には、以下の基準を参考とする） ・透析患者や腎糸球体濾過量（GFR）< 30 mL/分/1.73m ² 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（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PaO ₂ < 70 Torr） 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 |

3 用量・用法

1. 用量（図1）

1) 開始時投与量

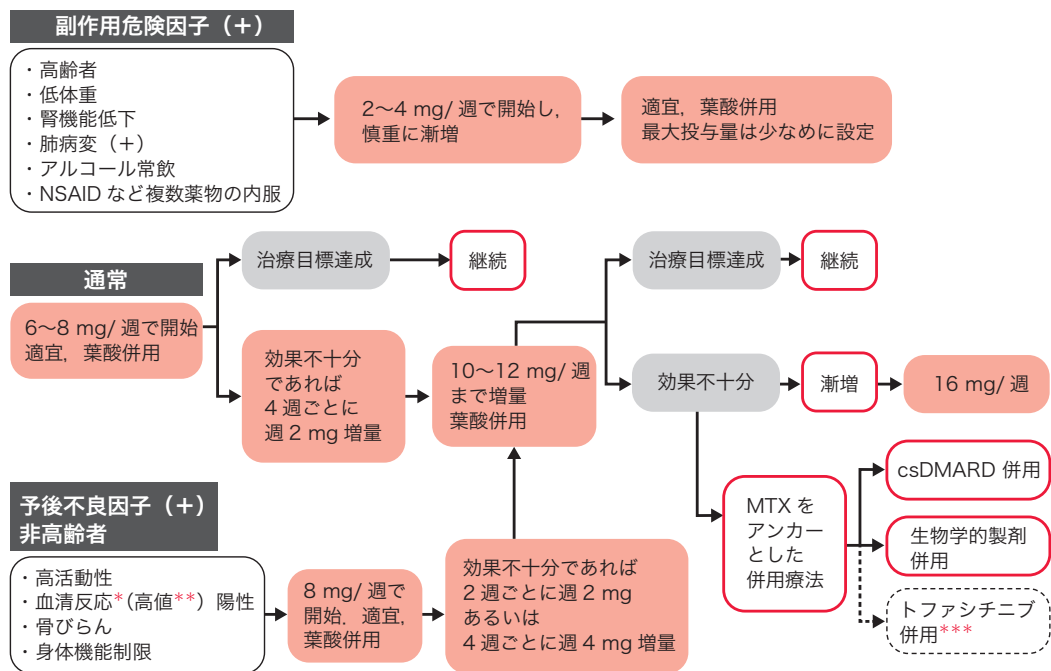
推奨④ MTXは原則、6～8 mg/週で経口投与を開始する。開始時投与量は副作用危険因子や疾患活動性、予後不良因子を考慮して決定する。特に、予後不良因子をもつ非高齢者では、8 mg/週で開始することが勧められる。

◇低用量で治療開始が勧められる症例

- ① 高齢者、② 低体重、③ 腎機能低下症例、④ 肺病変を有する例、⑤ アルコール常飲者、⑥ NSAID 複数内服例。

■表3 MTX 慎重投与に相当する患者とその対応

| | 状態 | 対応 |
|---------------|---|--|
| 感染症リスクが高い | 65歳以上の高齢者 | <ul style="list-style-type: none"> 肺炎球菌ワクチンの投与 インフルエンザワクチンを毎年投与 |
| | 潜在性結核感染症が疑われる例 | イソニアジドの投与 → 300 mg/日, 低体重者では 5 mg/kg 体重/日 |
| | 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例 | スルファメトキサゾール・トリメトプリムによる化学予防 → 1錠または顆粒 1 g/日を連日 あるいは 2錠または顆粒 2 g/日を週3回 |
| 血液・リンパ系障害を有する | 白血球数 < 4,000/mm ³ 血小板数 < 100,000/mm ³ 薬剤性骨髄障害の既往 ※白血球数 < 3,000/mm ³ 血小板数 < 50,000/mm ³ は投与禁忌 | 可能な限り葉酸を最初から併用 |
| | リンパ増殖性疾患の既往 ※過去5年以内の既往は投与禁忌 | 他の治療選択肢がないか十分に検討 |
| | リンパ節腫脹 | 悪性リンパ腫を疑う臨床徴候がないことを確認した後、MTX投与を開始 |
| 低アルブミン血症を有する | 血清アルブミン < 3.0 g/dL | MTX減量投与と葉酸の併用投与 |
| 肝障害を有する | アルコール常飲者 | 飲酒を控えるように指導 |
| | B型肝炎ウイルスキャリア、既往感染患者 | <ul style="list-style-type: none"> MTX投与は極力避ける MTX投与が避けられない場合：抗ウイルス薬による治療を先行（消化器内科専門医と要相談） |
| | C型肝炎ウイルスキャリア | MTX投与開始前に消化器内科専門医などへの相談を考慮 |
| | AST, ALT, ALP値が基準値の上限の2倍を超える場合 | 原因を精査し、投与可能か判断する。 投与する場合は、葉酸を併用しながら低用量から開始する |
| 腎障害を有する | 腎糸球体濾過量 (GFR) < 60 mL/分/1.73m ² に相当する腎機能を有する場合 ※透析患者や GFR < 30 mL/分/1.73m ² に相当する腎障害は投与禁忌 | 葉酸を併用しながら低用量よりMTX投与を開始 ※症状、末梢血検査、肝機能などの推移を注意深く観察 |
| 呼吸器障害を有する | 画像検査で、間質性肺炎、COPD、非結核性抗酸菌症の疑い | 精査（呼吸器専門医への相談も考慮） |
| | 間質性肺炎（軽度） | 進行がないか、少なくとも3カ月間は経過観察（自覚症状、身体所見、画像所見） ※KL-6やSP-Dなどの血清バイオマーカーの値は参考程度にとどめる |



■ 図1 開始時投与量とその後の用量調節

* リウマトイド因子 (RF), 抗シトルリン化ペプチド/蛋白抗体 (ACPA). ** 基準値上限の3倍を超える.

*** トファシチニブは製造販売後調査実施中であるので, csDMARD, 生物学的製剤併用を優先する.

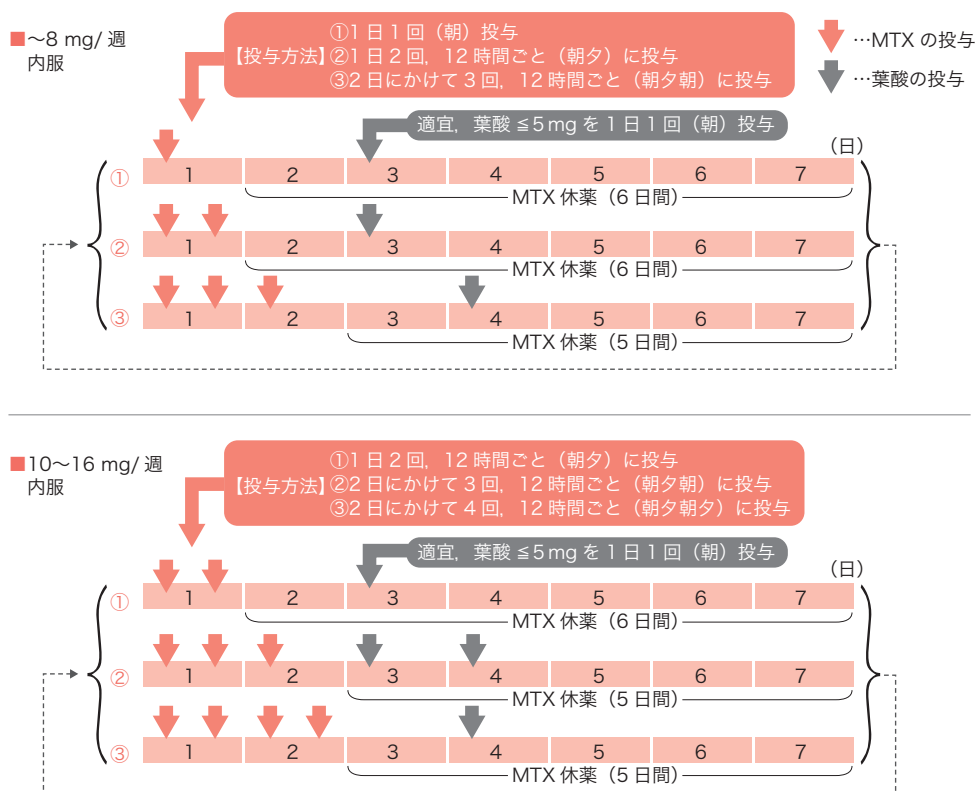
2) 増量および用量の調節と最大投与量

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, 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.

推奨⑥ 副作用危険因子がなく, 忍容性に問題なければ10~12 mg/週まで増量する. 効果が不十分であれば, 最大16 mg/週まで漸増することができるが, 他の従来型合成抗リウマチ薬や生物学的製剤の併用を考慮してもよい.

2. 用法

推奨⑦ 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 (図2).



■図2 MTXの用量別投与方法

3. 併用療法におけるMTX

1) MTXと従来型合成抗リウマチ薬との併用療法

推奨⑧ MTXを十分量（通常10～12 mg/週以上）継続的に使用して、3～6カ月経過しても治療目標に達しない場合は、従来型合成抗リウマチ薬の併用は選択肢の1つである。その場合、MTXとの併用により有効性が確認されているブシラミン（BUC）、サラズルスファピリジン（SASP）、イグラチモド（IGU）、タクロリムス（TAC）を推奨する。

2) MTXと生物学的製剤との併用療法

推奨⑨ MTXを十分量（10～12 mg/週）継続的に使用して3～6カ月経過しても治療目標に達しない場合は、生物学的製剤の使用は選択肢の1つである。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。

3) MTXと分子標的型合成抗リウマチ薬（JAK阻害薬）との併用療法

推奨⑩ MTX効果不十分例に対して分子標的型合成抗リウマチ薬併用は選択肢になりうる。

4) 併用療法における用量

推奨⑪ 他の従来型合成抗リウマチ薬，生物学的製剤や分子標的型合成抗リウマチ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，最大16 mg/週まで使用できる。感染症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。MTXをアンカーとした併用療法を行っても効果不十分な場合は，MTXの増量も選択肢の1つである。

4 葉酸の投与方法 (図2)

推奨⑫ 葉酸製剤の併用投与は，肝機能障害，消化器症状，口内炎の予防・治療および治療の継続に有効であり，必要に応じて考慮する。MTX 8 mg/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では，葉酸併用投与が強く勧められる。

推奨⑬ 葉酸製剤は5mg/週以下を，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(ロイコボリン[®]レスキュー)^注。

注) ロイコボリン[®]レスキュー (ロイコボリン[®]救済療法)

症状を伴う血球減少症のような重篤な副作用発現時には，ただちにMTXを中止し，ロイコボリン[®]レスキューを行う。ロイコボリン[®]錠10 mg，6時間ごとに経口投与，あるいはロイコボリン[®]注6～12 mg，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3倍程度を目安とする)。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。

5 投与開始前のスクリーニング

推奨⑭ MTX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問診と診察，末梢血検査，赤沈，一般生化学検査，免疫血清学的検査，胸部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4)。

6 投与中のモニタリング

推奨⑮ 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身体評価と関節評価および検査を行う。一般検査はMTX開始後あるいは増量後，6カ月以内は2～4週ごとに行うのが望ましい。項目として，末梢血検査(白血球分画，MCVを含む)，赤沈，CRP，生化学検査(AST，ALT，ALP，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，有効性と安全性が確認された後は，4～12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(表5)。

■表4 開始時スクリーニング検査

| | | |
|---------|---------------------|--|
| 血液検査 | すべての患者 | 末梢血検査（白血球分画，MCVを含む），赤沈，CRP |
| | | 生化学検査（AST，ALT，ALP，LDH，アルブミン，血糖，Cr，BUN，IgG，IgM，IgA） |
| | | HBs抗原，HCV抗体，IGRA/ツベルクリン反応検査 |
| | ⇒ HBs抗原陰性 | HBs抗体，HBc抗体 ※いずれかの抗体陽性ならHBV-DNA測定 |
| | ⇒ HBs抗原陽性 | HBe抗原，HBe抗体，HBV-DNA |
| 尿検査 | すべての患者 | 蛋白，糖，ウロビリノーゲン，尿沈渣 |
| 肺疾患関連検査 | すべての患者 | 胸部X線検査（正面，側面） |
| | 間質性肺炎や呼吸器合併症が疑われる場合 | 経皮的酸素飽和度（SpO ₂ ），胸部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 IgA抗体測定を考慮 |

IGRA：インターフェロンγ遊離試験，MAC：Mycobacterium avium complex，GPL：glycopeptidolipid

■表5 投与中モニタリング

| 安全性モニタリング | | | |
|-----------|---|--|----------|
| 身体所見 | 発熱，脱水症状，口内の荒れ，咳嗽，息切れ，リンパ節腫脹など | ・2～4週ごと（開始時または増量後6カ月間） ・4～12週ごと（その後） | |
| 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，ALP，アルブミン，血糖，Cr，BUN） | | |
| 尿検査 | 蛋白，糖，ウロビリノーゲン，尿沈渣 | | |
| 肺疾患関連検査 | すべての患者 | 胸部X線（正面，側面） | 無症状なら年1回 |
| | 胸部疾患合併例 | 胸部X線（正面，側面） | 年1～2回 |
| | | 胸部HRCTおよび間質性肺炎血清マーカー（KL-6，SP-Dなど），β-D-グルカン，IGRA，抗MAC-GPL IgA抗体 | 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，低活動性を3カ月以上維持後は12週ごとまで延長可能 |
| 血液検査 | 赤沈，CRP，MMP-3 | |
| 画像検査 | 関節単純X線検査（手，足部，その他の罹患関節） | 少なくとも年1回 |
| | 関節エコー検査（罹患関節） | 可能な場合，適宜 |
| 身体機能評価 | HAQ-DI | 24～52週ごと |

7 周術期の対応

推奨⑯ 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 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。

8 妊娠・授乳希望時の対応

推奨⑰ 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婦人に投与する場合は、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る。授乳中はMTXの投与は禁忌である。

9 副作用への対応

1. 一般的注意と患者教育

推奨⑱ MTX開始時には、副作用の予防、早期発見、早期治療のために、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くり返し実施する。骨髄障害、間質性肺炎、感染症、リンパ増殖性疾患などの重要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。

2. 骨髄障害

推奨⑲ MTXによる骨髄障害はしばしば致死的となるため、危険因子を考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葉酸を投与開始時より併用し、低用量から開始し、高用量は避ける。誘因となる脱水徴候があるときや骨髄障害の発生が疑われる重症な口内炎のときには、内服しないようくり返し説明する。

1) 危険因子・誘因

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、脱水（発熱、摂食不良、嘔吐・下痢、熱中症）。

2) 予防対策

- ①過量投与、誤服用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 < 30 mL/分/1.73m²）を有する患者、透析患者に対しては投与しない。中等度腎機能障害がある患者（GFR < 60 mL/分/1.73m²）や高齢者、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 高リスク例では葉酸製剤を投与開始時から併用し、MTXの高用量を避ける。
- ④ 白血球分画、MCV、腎機能をモニタリングする。

3) 発生時の対処方法

- ① 骨髄障害発症時にはただちに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 $< 8 \text{ g/dL}$ 、白血球 $< 1,500/\text{mm}^3$ 、血小板 $< 50,000/\text{mm}^3$ ）では、活性型葉酸であるロイコボリン[®] 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）

推奨²⁰

- ① 初期症状に関する患者教育が重要である。MTX開始時には、原因の明らかではない乾性咳嗽、息切れ、呼吸困難感を感じたときは、すみやかに受診をするよう説明する。
- ② MTX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置く。開始時および経過中は定期的に胸部画像を評価する。
- ③ MTX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～高用量ステロイドを中心とした必要な治療を開始する。

1) 危険因子

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DMARD使用歴が指摘されているが、危険因子がない症例での発生も少なくない。

2) 予防対策

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には、MTXを中止し、医療機関へ連絡と可及的すみやかな受診を指示しておく。

3) 発生時の対処方法

- ① MTXをただちに中止した後、専門医療機関に紹介し、MTX肺炎、呼吸器感染症、RAに伴う肺病変を鑑別する。必要に応じ呼吸器専門医にコンサルトする。鑑別のために聴診、経皮的酸素飽和度モニター（ SpO_2 ）、胸部X線検査、胸部CT検査〔高分解能CT（HRCT）が望ましい〕、 β -D-グルカンなどの検査を行う。
- ② MTXによる薬剤性肺炎が疑われた場合はMTXを中止後、ただちに副腎皮質ステロイドの中等量～高用量の投与（経口プレドニゾロン $0.5 \sim 1 \text{ mg/kg/日}$ ）を行う。重症度に応じて副腎皮質ステロイドパルス療法を併用する。
必要に応じて、スルファメトキサゾール・トリメトプリム（ST合剤）などの抗菌薬を併用する。状況に応じて、真菌性・ウイルス性肺炎に対する治療も開始する。
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。
- ③ MTXの再投与は行わない。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。

4. 感染症（ウイルス性肝炎を除く）

- 推奨①**
- ① MTX 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、ST 合剤の投与などの適切な予防対策を講じる。
 - 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。
 - ④ 長期投与例では、MTX による免疫抑制、加齢、合併症等による感染症リスクの増大を考慮し、診療にあたる。

1) 危険因子

高齢、既存肺疾患、関節外症状、糖尿病、副腎皮質ステロイド使用、慢性感染症の合併、腎機能障害、骨髄障害、日和見感染症の既往。

2) 予防対策

- ① 活動性の感染症がある場合は、その治療を先行して行い、開始前に治癒を確認する。
- ② 肺炎球菌ワクチン（65 歳以上）、インフルエンザワクチン接種を積極的に実施する。
- ③ 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。
- ④ 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、ST 合剤による化学予防を考慮する。ST 合剤が使用できない症例では、ペンタミジン・イセチオン酸塩吸入、またはアトバコン内用懸濁液の使用を考慮する。
- ⑤ 症状および画像から非結核性抗酸菌症が疑われる場合には、喀痰検査、HRCT 検査、抗 MAC-GPL IgA 抗体（キャピリア[®] MAC 抗体 ELISA）を測定し、必要に応じて呼吸器専門医などにコンサルトする。

3) 発生時の対処方法

- ① ただちに 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。

5. 消化管障害

- 推奨②** 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[®]）や制吐薬が有効である場合がある。

1) 危険因子

明らかな危険因子はない。

2) 予防対策

葉酸製剤を投与開始時から併用する。

3) 発生時の対処方法

- ①葉酸（フォリアミン[®]）や活性型葉酸（ホリナートカルシウム；ロイコボリン[®]）を併用あるいは増量する
- ②MTXの分割投与により消化管障害（嘔気，食思不振）が軽減される場合がある。
- ③アフタ性口内炎に対しイルソグラジンマレイン酸塩が有効であることがある。
- ④MTX服用日あるいは翌日の嘔気にグラニセトロン塩酸塩（保険適用外），ドンペリドン，メトクロプラミドの併用が有用であったという報告がある。

6. 肝障害（HBV再活性化を含む）

推奨²³

MTX開始前には肝機能，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）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には葉酸製剤の併用が推奨される。

1) 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（脂肪肝含む），AST/ALTが基準値の上限の2倍を超える肝機能障害。

2) 予防対策

- ①MTX投与中はAST，ALT，ALP，アルブミンなどを継続的にモニタリングする。
- ②肝炎ウイルスキャリア・既往感染患者に対する予防対策：
 - a) B型肝炎ウイルスキャリアのRA患者ではMTXの投与を極力回避する。やむを得ず投与する場合には，消化器内科専門医の管理のもと，抗ウイルス薬（エンテカビル水和物など）の予防投与を併用し，慎重にモニタリングする。
 - b) B型肝炎ウイルス既往感染（HBs抗原陰性，HBc抗体またはHBs抗体陽性）のRA患者でMTX投与中の再活性化が報告されているのでガイドラインに沿って慎重にモニタリングする。
 - c) C型肝炎ウイルスキャリアのRA患者では，抗ウイルス薬治療に関して，まず消化器内科専門医などへの相談を考慮する。これらの患者ではウイルス性肝炎が増悪する可能性が否定できないため，リスク・ベネフィットバランスを慎重に検討する。
- ③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（5 mg/週以下）が推奨される。

3) 発生時の対処方法

- ①肝炎ウイルスキャリア・既往感染患者における肝障害：肝炎ウイルスキャリア・既往感染患者に，肝機能障害が発現した場合には，MTX中止の可否も含めて，ただちに消化器内科専門医にコンサルトする。
- ②肝炎ウイルス非感染患者における肝障害：MTX投与中のAST/ALTが基準値上限の3倍以内に上昇した場合には，MTX投与量を調整する，あるいは葉酸製剤の開始または増量を考慮する。AST/ALTが基準値上限の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す

るか、葉酸製剤の開始あるいは増量，連日投与を行う。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。

7. リンパ増殖性疾患（LPD）

推奨²⁴ MTX投与中にリンパ増殖性疾患（lymphoproliferative disorders：LPD）を疑う症状，徴候，検査異常を認めた場合は，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患者で免疫抑制薬治療中に発生する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。LPD寛解後のRA治療は，免疫抑制薬を極力避け，MTXの再開やTNF阻害薬の投与は再発のリスクを考慮し原則行わない。

1) 危険因子

RA患者に発生するLPDの危険因子は明らかではない。

2) 早期発見対策

- ① LPDに好発時期はない。MTX使用中に，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血症などを認めた場合にはLPDを鑑別する。
- ② LPDではリンパ節外が原発であることも多く，皮膚病変（皮下腫瘍），咽頭・扁桃病変（難治性咽頭痛，扁桃腫大など），軟部組織腫瘍，異常肺陰影の出現などが初発症状であることも念頭に置く。
- ③ 患者には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ことも大切である。

3) 発生時の対処方法

- 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する。
- 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する。
- ③ 約半数の症例では薬剤中止で軽快するが，免疫抑制療法中止のみでは消退しない場合には，生検を積極的に考慮する。リンパ腫と診断された場合には化学療法などを考慮する。
- ④ LPD寛解後のRA治療は，免疫抑制薬を極力避け，MTXの再開やTNF阻害薬の投与は再発のリスクを考慮し原則行わない。

8. 薬物相互作用

推奨²⁵ MTXとの相互作用が知られている薬物の併用時には副作用の発現・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。

