

関節リウマチ診療のエキスパートに聞く

私のMTXの使い方

広島リウマチ・内科クリニック 院長

山西 裕司 先生

メトトレキサート(MTX)は、世界中で関節リウマチ(RA)治療のアンカードラッグとして最も多く用いられている薬剤です。我が国では2011年に成人最大承認用量が8mg/週から16mg/週に拡大され、RA治療成績の向上が期待されています。その一方で、禁忌例への投与、不適切な使用による重篤な副作用が報告されており、適正使用の周知徹底が求められています。そこで今回、RA診療のエキスパートである広島リウマチ・内科クリニックの山西裕司先生に、実臨床でのMTX治療の実態、安全性を考慮した投与法、増量時の注意事項などについて解説していただきました。

RA患者の診療状況とMTXの使用方法

——最初に、ご施設におけるMTXの使用状況についてお伺いします。

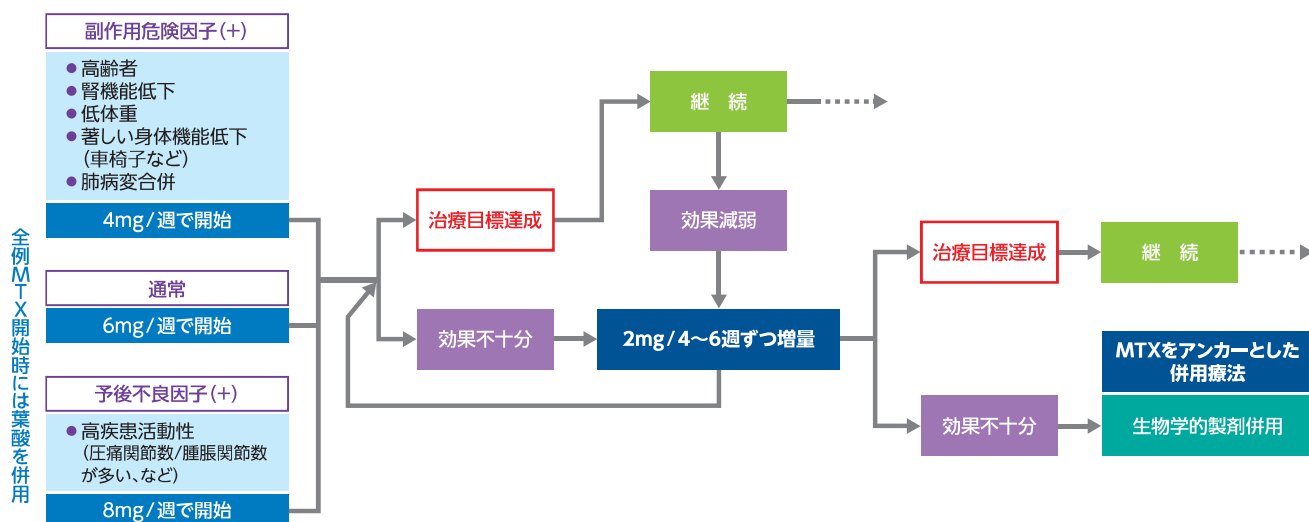
山西 当クリニックでは投与禁忌、慎重投与に該当しなければ、関節破壊抑制効果が客観的に証明されているMTXをRA治療の第一選択薬としています。従って、現在のMTX投与患者

さんは約1,100例ですが、徐々に増加傾向にあります。RA治療薬の導入率はMTXが約80%、生物学的製剤が約25%です。生物学的製剤使用症例の多くがMTXとの併用例です。一方で、MTX以外の抗リウマチ薬(DMARDs)の使用頻度は、もっとも多いサラゾスルファピリジンでもMTXの数分の1程度、以下、タクロリムス、イグラチモド、ブシラミンといった薬剤を使用しています。

——MTXをどのように導入されていますか。

山西 「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」(以下、MTXガイドライン)に記載された開始時投与量、その後の用量調節法を参考にした使用方法を基本としています(図1)。MTX開始時用量は、通常6mg/週ですが、圧痛関節数/腫脹関節数が多く、RA疾患活動性が高いため、QOLが低下している患者さんで

図1 MTXの投与開始用量と投与量調節



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2011年版 p.20 に基づき著者改変

は8mg/週から開始します。なお、腎機能低下を認める患者さん・高齢の患者さん・身体機能が著しく低下している患者さん(車椅子など)・間質性肺炎などの肺病変を有する患者さん・小柄で痩せている患者さんなどでは副作用発現リスクが高いことから4mg/週を開始用量とします。

MTX導入期、つまり投与開始から3ヵ月間は2~3週間隔で受診していただき、診察時に有効性、安全性を確認しながら、2mg/4~6週のペースでゆっくり増量していきます。特に、疾患活動性が高く、痛みや腫れが強くて大変つらいと訴える患者さんには、2mg/2~3週と、通常より速やかにMTXを増量します。ただし、そういった症例でも安全性を担保する観点から、一度に4mg以上増量することはありません。最も速やかに増量を行う場合は、受診間隔を短くして、2週間おきに2mg増量し、4週間で4mg増量するようにしています。

——増量する際の注意事項についてお聞かせください。

山西 血液検査で肝機能障害(AST:アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ/ALT:アラニンアミノトランスフェラーゼ 50IU/L以上)、白血球数減少(4000/mm³未満)、血小板数減少(10万/mm³未満)、腎機能障害などを認めていないか、患者さんから嘔気・食欲不振・全身倦怠感・口内炎・発熱・咳嗽・息切れ・呼吸困難などの訴えがないかなどは、必ず確認する必要があります。特に、既述したような副作用リスクが高い患者さんでは、増量を急がず、自覚症状や検査値を確認しながら時間をかけて増量していきます。寛解達成を目指すことが理想ですが、年齢や副作用リスクによっては、医師が思う通りにMTXを増量できない患者さんもしばしばおられます。忍容性が得られないと考えられれば、それぞれの患者さんに応じた最大投与量で維持していくことも考慮し、無理な増量は控え

るようにしています。

また、患者さん自身が増量を受け入れられなければ、医師が増量しても自己判断で服用量を減らしてしまう可能性がありますから、増量に納得、同意してもらうことも必要です。増量する際は、有効性、安全性の評価だけでなく、患者さんの意向を踏まえて総合的に判断することが重要です。

——MTXの分割投与方法についてはいかがでしょうか。

山西 MTX 4mg/週(2錠)の場合には週1日、朝1錠(2mg)・夕1錠の1日2回に分割、6mg/週(3錠)以上の場合には週2日、朝・夕・翌朝の2日にかけて3回に分割して投与します。8mg/週以上の投与量を分割する場合は、1日目の朝を最も多い投与量とし、残り2回の服用でそれぞれ1錠ずつ服用してもらっています。つまり、8mg/週の場合は朝2錠・夕1錠・翌朝1錠、10mg/週の場合は朝3錠・夕1錠・翌朝1錠、12mg/週の場合は朝4錠・夕1錠・翌朝1錠、といった分割方法になります(図2)。その理由ですが、複数回分割投与では飲み忘れリスクが増加することから、夕

方や翌朝の飲み忘れによって薬剤の効果が低下してしまう可能性を考慮し、1日目の朝に、しっかりした用量を服用してもらいたいと考えているからです。特に、夕食後は外食する機会やアルコールを飲む機会もあるため、患者さんが最も服用を忘れてしまうタイミングです。さらに、夜間は身体の代謝が低下して血中濃度が上昇しやすく、用量依存的な副作用の発現につながる可能性があることから、最初の朝の服用量を増やすようにしています。

MTX投与開始前、投与中の安全管理

——MTXの投与を回避すべき症例、慎重投与となる症例についてお話しください。

山西 当然ですが、MTXガイドラインや添付文書に記載されている禁忌、慎重投与に該当するかどうかの確認はMTX投与開始前に必ず行います。すなわち、妊婦・授乳婦・拳児希望の女性、

図2 MTX服薬の具体的指示(1週間単位で繰り返す)

	1日目			2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
	朝	昼	夕	朝	朝				
2錠 (4mg/週)	●		●		●				
3錠 (6mg/週)	●		●	●		●			
4錠 (8mg/週)	●		●	●		●			
5錠 (10mg/週)	●●		●	●		●			
6錠 (12mg/週)	●●●		●	●		●			
7錠 (14mg/週)	●●●●		●	●		●			
8錠 (16mg/週)	●●●●●		●	●		●			

薬酸増量時は、適宜10mg(粉碎)/週を毎日等量ずつに分けて服用させるか、5mgの錠剤を週2回服用させる。

● : 薬酸

骨髄抑制・慢性肝障害・腎障害を合併している患者さん、胸水・腹水を認める患者さん、活動性結核・重症感染症の患者さん、高度の呼吸器障害を認める患者さんなどは、禁忌に該当するためMTX投与を回避します。

慎重投与に該当するのは、高齢者、間質性肺炎・慢性閉塞性肺疾患・非結核性抗酸菌症などの呼吸器障害を有する患者さん、感染症の合併を繰り返している患者さん、肝臓・腎臓・骨髄に軽度の臓器障害がある患者さん、結核の既感染者などであり、MTX投与開始前にこれらのスクリーニング検査を行う必要があります。また、B型肝炎ウイルスキャリアの患者さんでは、MTX投与により、重篤な肝障害が報告されており、MTX開始前に肝炎ウイルス感染の有無を確認しておくことが重要です。

——MTX投与中の安全性はどのように評価していますか。

山西 ここでもMTXガイドラインで推奨されている投与中のモニタリング方法が参考になります。MTX投与開始3ヵ月後までは2~3週間隔で受診していただき、口内炎、発熱、咳嗽、息切れなどの副作用の有無の確認、骨髄機能・肝機能・腎機能の評価などを行うことで、慎重に忍容性を確認しています。受診間隔が長くなると、自覚症状を伴わない副作用の発見が遅れることとなります。MTX治療中には、たとえ自覚症状がなくても、白血球数、血小板数が急激に減少したり、肝酵素（AST/ALT）が顕著に上昇することがあるため、そうしたことを念頭におき、検査値を経時的に注意深くチェックすることが重要です。

MTX投与量が一定になり、有効性が確認された後は、4~6週おきに身体所見の確認、血液検査、尿検査を実施しています。維持用量に達した後も、基本的に2ヵ月以上の長期処方とは避けるようにしています。

繰り返しになりますが、MTX投与中

に起こる副作用は自覚症状を伴わない場合も多く、患者さん自身が気づきにくいものがあります。定期的に、安全性を確認するための検査を行い、十分に患者さんの状態を観察することが重要です。

副作用を予防、軽減するための葉酸投与方法、MTX投与方法の工夫

——葉酸の投与方法について教えてください。

山西 かつてMTX最大承認用量が8mg/週だった時代には、葉酸投与によってMTX治療効果の減弱が懸念されることから、葉酸併用のメリット/デメリットを十分に検討する必要がありました。しかし現在では、MTX16mg/週までの増量が認められ、高いレベルの治療目標達成を目指してMTXを増量することが可能となりましたので、用量依存的な副作用を予防、軽減するために、MTXを投与するほぼ全例に葉酸5mgを週に1回、MTX最終投与時から36~48時間後に投与しています(図2)。

葉酸5mgを投与しても肝機能障害、消化器症状、骨髄抑制などMTX用量依存性の副作用が改善されない場合、当クリニックでは薬局に葉酸の錠剤を粉砕するよう依頼し、葉酸として10mg/週に相当する投与量を毎日分割して少量ずつ服用してもらっています。この場合、葉酸を飲み忘れた際には、次の日に前日分とまとめて服用してもらうことで、1週間の葉酸服用量10mgを確保するよう指導しています。なお、粉末の服用が苦手だという患者さんには葉酸5mg錠を1日1回1錠ずつ、間隔をあけて週に2日間服用してもらっています。

——副作用による服薬アドヒアランス低下を防ぐための工夫はありますか。

山西 MTXは服用した直後に嘔気、

食欲不振、倦怠感が現れることがあります。このため、仕事に影響が及ぶことを懸念される方もおられます。そういったケースでは、MTXを服用する曜日を休日に設定するなど、患者さんのライフスタイルに合わせた服薬指導をすることでアドヒアランスの向上が期待できます。

これらの消化器症状は、1回で全量を投与した場合よりも分割投与の方が軽減したとする報告もありますが、私の経験では分割投与の最後の1錠を服用した後、嘔気が強くなる患者さんが多く、全量を1回にまとめて服用することにより嘔気が軽減するようなケースもあります。患者さんの訴えをよく聞いた上で、分割投与にするか、1回全量投与にするか、きめ細かい配慮を行うことも大切だと思います。

RA治療効果の評価法

——MTXの治療効果を、どのように評価していますか。

山西 この点に関しては、関節所見をしっかりとることが基本だと考えています。時間の許す限り全身の68関節（ACRコアセットでの評価関節）を眼で見、手で触り、圧痛関節数/腫脹関節数を経時的に把握するよう努めます。上半身の関節評価を主体としたDAS28（Disease Activity Score 28）は簡便で、日常診療で汎用されている方法ではありますが、下肢、特に足の関節が評価に含まれていないことを理解しておく必要があります。足の関節炎により疼痛が生じると、履ける靴が制限され、歩行が困難となり、しいては日常生活に大きな影響を及ぼします。したがって実臨床では足の関節、中でも中足趾節関節（MTP関節）は評価すべき重要な関節です。確かに、足の関節評価は靴や靴下を脱ぐなど手間がかかるものですが、RA専門医であれば手を抜くことは許されません。

また、実地医家でRA患者さんを診療されている先生方におかれましても、手の関節など簡単に触れることができる部位は、実際に触れて状態（関節の圧痛・腫れ・熱感など）を確認していただきたいと思います。

——治療効果判定に利用されている血液マーカーについて教えてください。

山西 血液検査で測定できる赤沈（赤血球沈降速度）、CRP（C反応性タンパク）、MMP-3（マトリックスメタロプロテイナーゼ-3）などは上昇していれば治療効果判定に利用できることがしばしばあります。赤沈は炎症に加えて、慢性炎症に起因した二次性貧血や膠原病に伴う高ガンマグロブリン血症などのRAに関連した病態で亢進します。CRPは鋭敏な血液炎症マーカーですが、CRPが正常値でも赤沈が高値を示すような症例が少なからずあります。CRPは測定が容易で動きの速い、信頼性の高い炎症の指標ではありますが、赤沈は自己免疫疾患であるRAの病態を総合的に幅広く反映する古典的検査であることを理解しておく必要があります。このため、CRPだけで判断せず、赤沈とCRPを併用して利用するのが望ましいと思います。

MMP-3は軟骨破壊に関与する酵素であり、高値例では滑膜に炎症が残存している可能性が高く、関節破壊進行リスクの指標となる場合が多いでしょう。ただし、保険上の制限から頻繁に

測定することは控えるべきで、測定頻度は3カ月に1回程度になります。

私の経験から、RAの患者さんで関節炎を認めるにも関わらず、赤沈・CRP・MMP-3が正常値を示す方は相当数おられます。したがって、これらの血液マーカーはあくまで参考であり、関節所見の定期的な評価が最も重要であることを強調したいと思います。

RA治療目標達成に向けた治療強化

——治療目標と目標達成に向けたMTX投与開始以降の治療強化についてはどのようにお考えでしょうか。

山西 治療目標としては、関節の痛み、腫れ、こわばりが全て消失し、患者さん自身の全般的評価であるVASスコア0を達成することが理想です。しかし、そのような高い目標を実現できる方は決して多くありません。実臨床では圧痛関節数/腫脹関節数が1~2カ所まで減少し、苦痛を伴わずに日常生活が制限なく過ごせるようになることが現実的な目標になる場合も多いです。

MTXを増量して幸いにも治療目標を達成できた場合は、基本的にそのままの用量を維持し継続していきます。一方、MTXで効果不十分の場合、私は生物学的製剤の併用を第一選択にしています。その際、患者さんの苦痛を

速やかに取り除くために、効果発現が速い薬剤が求められることが多く、MTX効果不十分で関節痛が強い場合には生物学的製剤の中でもTNF阻害薬の併用がファーストチョイスの1つになるでしょう。

MTXへの期待、今後の展望

——最後に、MTXへの期待、今後の展望をお聞かせください。

山西 私が考えるMTX使用時の注意点を表にまとめました（表）。2011年にMTXは最大承認用量が拡大し、必要に応じて16mg/週まで増量することが可能となり、我が国でもMTXがRA治療の第一選択薬の1つに位置付けられました。MTXの有効性は用量依存的であるため、それぞれの患者さんに応じた十分量までMTXを増量し、MTXの有効性が最大限に発揮されることを期待しています。一方で、患者さんの中には、MTXの副作用を説明しただけで「こんな怖い薬を飲むのか」とおっしゃる方もいます。そのような場合に「MTXは16mg/週まで飲める薬であり、4mg/週と非常に少ない量から慎重に開始しますから」と説明することで、薬剤の副作用に対する抵抗感、恐怖感を軽減でき、MTX導入につながった経験もあります。MTXの承認用量が拡大したことは、患者さんの心理的不安を和らげ、MTX導入を容易にする効果もあったと思います。

今後に期待することとして、MTXの治療効果が現れにくい症例や低用量でも効果が得られる症例、副作用の発現リスクなどを予測可能にする実臨床で有用な指標が開発されることを切望します。近年、MTX-ポリグルタメート（MTX-PG）濃度と有効性、副作用の関連を示唆する報告などもあり注目されていますが、これらを含めMTX治療がより安全かつ有効に実施できるようになることを期待しています。

表 MTX使用時の注意点(山西先生ご提供)

- MTX投与開始前に禁忌、慎重投与に該当するかどうかを確認する
- MTX投与開始前に必ず肝炎ウイルス検査を実施する
- 赤沈、CRPなどの血液炎症マーカーのみに頼るのではなく、足を含む全身の関節所見を参考に疾患活動性を判定し、MTXの至適用量を決定する
- 治療中は自覚症状が改善しても、自己判断で減量しないよう患者の服薬指導を徹底する
- 血球減少、肝酵素上昇、腎機能低下などの血液データの異常はしばしば自覚症状がないため、定期的にモニタリングする。その際、投与開始3ヵ月後までは2~3週間隔で血液検査を行い、維持用量に達した後も4~6週間隔で有効性、安全性を確認する
- 副作用に付随すると思われる自覚症状が出現した時、医師・看護師に遠慮なく相談するように指示する
- MTX効果不十分の場合、生物学的製剤併用を考慮する