

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．

- ① 腎糸球体濾過量 (GFR) < 30mL/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 (IFN- γ) 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体重/日) 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 (表2)。水痘や帯状疱疹にも十分に注意する (第9章, p.48参照)。

- 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MTX投与開始時から併用し, 投与後

■表2 感染リスクの高い患者と望ましい予防対策

感染症リスク	対応
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
結核再燃のリスクが高いと判断される例	<ul style="list-style-type: none"> ・イソニアジドによる化学予防 →300mg / 日, 低体重者では5mg/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	<ul style="list-style-type: none"> ・スルファメトキサゾール・トリメトプリムによる化学療法予防 →1錠または顆粒 1g / 日を連日 あるいは2錠または顆粒 2g / 日を週3回

■表3 血液・リンパ系障害を有する患者への対応

状態	対応
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	可能な限り葉酸を最初から併用
リンパ節腫脹	悪性リンパ腫の可能性を十分に除外した後、MTX 投与を開始

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(表3)。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うえ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<3.0g/dL)は血漿中で遊離MTX濃度を高め、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)}。したがって、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

■表4 肝障害を有する患者への対応

状態	対応
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	・ 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	・ 消化器内科専門医などへの相談を考慮してMTX投与を検討

■表5 腎障害を有する患者への対応

状態	対応
腎糸球体濾過量（GFR）<60mL/分 あるいは それに相当する腎機能を有する場合	・ 葉酸を併用しながら低用量より開始 ※症状，末梢血検査，肝機能などの推移を注意深く観察

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（表4）。

6. 腎障害を有する患者

腎糸球体濾過量（GFR）<60mL/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^{※1}やβ2-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（表5）。

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カ月間は自覚症状、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を計算するには下記の計算式が用いられる。

<日本腎臓学会基準（2008年）>

$$\text{eGFR (mL/分/1.73m}^2\text{)} : \text{eGFR (男性)} = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$$

女性は男性のeGFR計算式に0.739をかける

<Cockcroft-Gaultの式>

$$\text{推定GFR (mL/分) (男性)} = 0.789 \times (140 - \text{年齢}) \times \text{体重} / (72 \times \text{Cr})$$

女性は男性の計算式に0.85をかける

References

- 1) Doran MF et al. : Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 46 : 2294-2300, 2002
- 2) Wolfe F et al. : 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*, 54 : 628-634, 2006
- 3) McLean-Tooke A et al. : Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk: what is the evidence? *Rheumatology*, 48 : 867-871, 2009
- 4) Alarcon GS 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*, 127 : 356-364, 1997
- 5) Ohosone Y et al. : Clinical characteristics of patients with rheumatoid arthritis and methotrexate induced pneumonitis. *J Rheumatol*, 24 : 2299-2303, 1997
- 6) 坪内博仁 ほか：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*, 50 : 38-42, 2009
- 7) リウマトレックス適正使用情報 vol.16, 死亡症例（肝障害11例）の検討. 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*, 22 : 218-223, 1995