

# 葉酸の投与方法

### 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<sup>1-3)</sup>。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<sup>4,5)</sup>。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<sup>6)</sup>。北欧の葉酸使用指針も同じ立場である<sup>7)</sup>。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 投与量にかかわらず葉酸を併用する<sup>7)</sup>。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<sup>®</sup>錠 (5mg) とロイコボリン<sup>®</sup>錠 (5mg), ロイコボリン<sup>®</sup>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<sup>®</sup>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<sup>®</sup>錠である。副作用の予防に対する葉酸の有効性に関しては, 添付文書にも記載されている。

ロイコボリン<sup>®</sup> (ホリナートカルシウム) 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>は 2.5mg/週で十分であった<sup>8,9)</sup>。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<sup>6)</sup>。海外の報告では, 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<sup>4,5)</sup>。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高いので, 原則的に 5mg/週を超える葉酸は必要ない。MTX が低用量 (8mg/

■表6 葉酸投与を推奨するケースと用量・用法

副作用の予防目的	<p><b>副作用リスクが高い場合</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腎機能低下例</li> <li>・高齢者</li> <li>・複数のNSAIDs使用例</li> </ul> <p><b>高用量を投与する場合</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・高用量（0.2mg/kg 体重以上）を投与する場合</li> </ul>
副作用が 発現した場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>・持続性の肝酵素（AST, ALT, ALP）高値</li> <li>・軽度の白血球減少</li> <li>・軽度の血小板減少</li> <li>・MCV 高値を伴う貧血</li> <li>・口内炎</li> </ul>
用量・用法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・5mg（フォリアミン<sup>®</sup>1錠）/週以内</li> <li>・MTX最終服用後24～48時間以内に投与</li> </ul>
注意事項	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用が改善する一方、MTXの効果が減弱した場合は、葉酸を減量できる</li> <li>・副作用の改善が得られない場合は、葉酸を10mg/週まで増量するか、MTXの減量を考慮する</li> <li>・副作用が重篤な場合は、MTX投与を中止し、ロイコボリン<sup>®</sup>投与による救済を行う。</li> </ul>

週以下)であれば、葉酸5mg/週以下の併用も可能である。ただし、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うえ、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（活性型葉酸）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<sup>10,11)</sup>。国内外の臨床試験の成績からフォリアミン<sup>®</sup>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<sup>®</sup>錠を粉砕して使用するなど、1mg単位で調節する<sup>12)</sup> (表6)。

## 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倍量を目安とする。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連日行う。

### References

- 1) Ortiz Z et al. : 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*, 25 : 36-43, 1998
- 2) Pincus T. : Folic acid supplementation reduces methotrexate gastrointestinal side effects in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 16 : 667-668, 1998
- 3) Whittle SL, & Hughes RA. : Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. *Rheumatology*, 43 : 267-71, 2004
- 4) Pavy S et al. : Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*, 73 : 388-395, 2006
- 5) Visser K 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*, 68 (7): 1086-1093, 2008
- 6) Suzuki Y et al. : Elevation of hepatic amino- transferases during low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. Risk factors and response to folic acid. *Scand J Rheumatol*, 28 : 273-281, 1999
- 7) Enderessen GK & Hsby G. : Folate supplementation during methotrexate treatment of patients with rheumatoid arthritis. An update and proposals for guidelines. *Scand J Rheumatol*, 30 : 129-134, 2001
- 8) Morgan SL et al. : 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*, 25 : 441-46, 1998
- 9) van Ede AE et al. : Homocysteine and folate status in methotrexate - treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 41 : 658-665, 2002
- 10) Morgan SL et al. : Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 121 : 833-841, 1994
- 11) Tishler M et al. : The effects of leucovorin (folinic acid) on methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*, 31 : 906-9, 1988
- 12) 鈴木康夫 ほか : メトトレキサート使用時における葉酸の使用法. *リウマチ科*, 37 : 176-186, 2007