

## 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（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。

## 1) 安全性モニタリング

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，本邦のMTX服用患者における重篤な副作用の三大症状であり嚴重な監視が必要である<sup>1)</sup>（表8）。

MTXの投与開始後または増量後6 カ月程度は，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〕および検尿を行う。投与量が決まった後は，検査の間隔は8 週間ごとでも可能であるが，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<sup>2)</sup>。

末梢血検査では白血球分画をチェックすることにより，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<sup>3)</sup>。

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<sup>4,5)</sup>。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<sup>6)</sup>。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，

■表8 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	2～4週ごと（開始時または増量後6カ月間） 4～8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、アルブミン、血糖、Cr、BUN）	
尿検査	尿、一般検査	
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および肺線維化マーカー（KL-6、SP-Dなど）やβ-Dグルカン	適宜

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できないばかりか、骨髄障害や感染症の危険因子にもなる<sup>7)</sup>。

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β-Dグルカンを測定する。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、β-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9章の副作用への対応の項（p.42）を参照にして適切な対処方法で対応する。

## 2) 有効性モニタリング

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

■表9 投与中モニタリング：有効性

	項目	頻度
疾患活動性評価	DAS28-ESRなどの総合的疾患活動性指標	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	
関節画像検査 ・単純X線	手，足部，その他罹患関節	少なくとも年1回
・関節超音波	手，足部，その他罹患関節	可能な場合，適宜

と医師や患者の評価を組み合わせた疾患活動性評価法（DAS28-ESRなど）を用いて総合的に判断する（表9）。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週ごとに行い，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カ月以上持続した場合には，活動性の評価間隔を2～3カ月ごと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線検査（手，足部，その他罹患関節）を少なくとも年1回行う。関節超音波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，可能なら適宜行う。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3章，p.24参照）。

## References

- 1) 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
- 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, 22(2) : 218-223, 1995
- 3) Weinblatt, M.E. et al. : Elevated mean corpuscular volume as a predictor of hematologic toxicity due to methotrexate therapy. Arthritis Rheum, 32(12) : 1592-1596, 1989
- 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, 58(suppl) : S557, 2008
- 5) Suzuki Y et al. : Elevation of serum hepatic aminotransferases during treatment of rheumatoid arthritis with low-dose methotrexate. Risk factors and response to folic acid. Scand J Rheumatol, 28(5) : 273-281, 1999
- 6) Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Arthritis Rheum, 39 : 723-731, 1996
- 7) Kent PD et al. : Risk factors for methotrexate-induced abnormal laboratory monitoring results in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol, 31(9) : 1727-1731, 2004