

# 副作用への対応

### 推奨

MTX 開始時には、副作用予防、早期発見・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繰り返し実施する。骨髄障害、間質性肺炎、感染症などの重篤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速やかに行う。

## 1 患者教育

### 1) 患者教育の重点項目

MTX 開始時には、副作用予防、早期発見・治療のために以下の点を十分説明し、投与継続中も患者教育を繰り返し実施する。

- ① MTX 投与中は常に副作用の出現に注意を払う。
- ② 特に MTX 開始後（あるいは増量後）1 カ月程度は消化器症状（口内炎、下痢、食思不振）、肝障害など用量依存性の副作用が出現する可能性がある。
- ③ MTX 投与期間中は常に、骨髄障害、感染症、間質性肺炎に注意しなければならない。
- ④ MTX 投与量安定後は、2～3 カ月間隔の受診となる場合もあるため、以下の症状（副作用の初期症状あるいは副作用を誘発する症状）が出現したら、速やかに主治医に連絡を取るか、服用薬を持って近医を受診する。

### 2) 副作用早期発見のための重要な自覚症状と対応（表 12）

#### A. 発熱・咳嗽・息切れ・呼吸困難

細菌性肺炎、ニューモシスチス肺炎、間質性肺炎など重症な肺障害の可能性があり、発熱を伴わない軽度の咳嗽のみで安易に MTX を中止すべきではないが、急

■表 12 副作用早期発見のための重要な自覚症状

自覚症状	可能性のある副作用	対応
<ul style="list-style-type: none"> <li>・発熱</li> <li>・咳嗽</li> <li>・息切れ</li> <li>・呼吸困難</li> </ul>	重症な肺障害（細菌性肺炎、ニューモシスチス肺炎、間質性肺炎など）	左記の副作用が疑われる場合には、速やかにMTX使用を中止させ、精査する
<ul style="list-style-type: none"> <li>・食思不振</li> <li>・嘔吐</li> <li>・下痢</li> <li>・新たな口内炎</li> <li>・咽頭痛</li> </ul>	脱水等でMTX血中濃度が著しく上昇したことによる骨髄障害（血球減少症） ※特に高齢者の場合に多い	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐</li> <li>・倦怠感</li> </ul>	（慢性的な場合、症状が強い場合） MTX濃度の上昇、肝機能障害など	精査
<ul style="list-style-type: none"> <li>・皮下出血（出血傾向）</li> </ul>	血小板減少症（骨髄障害）	速やかに受診させ、末梢血検査などを実施する
<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿量減少</li> <li>・下腿浮腫</li> <li>・体重増加</li> </ul>	腎機能低下	腎機能を確認し、腎機能低下を認める場合はMTXを減量あるいは中止する

に上記の症状が出現したときには速やかにMTXを中止させ、精査する。

#### B. 食思不振・嘔吐・下痢・新たな口内炎・咽頭痛

高齢者では発熱・嘔吐・下痢などにより予期せず脱水となることが少なくない。脱水になるとMTX血中濃度が著しく上昇するため、いままでには認められなかった骨髄障害（血球減少症）が急速に出現する。この場合、口内炎・口腔内びらん・咽頭痛などが出現することが多い。脱水の場合には速やかにMTXを中止させ、精査する。

#### C. 嘔気・倦怠感

一時的なものであれば問題ないが、慢性的な場合・症状が強い場合にはMTX濃度の上昇、肝機能障害などの可能性があるため、精査する。

#### D. 皮下出血（出血傾向）

血小板減少症（骨髄障害）による可能性があり、速やかに受診させ末梢血検査などを実施する。

## E. 尿量減少, 下腿浮腫, 体重増加など

腎機能を確認し, 腎機能低下を認める場合にはMTXを減量あるいは中止する。

## 2 骨髄障害

骨髄障害は血中MTX濃度依存性の副作用である。白血球減少と血小板減少が多いが, 重症例では汎血球減少となる。MTXとの因果関係が否定できない死亡症例の36.6%が血液障害で, ほぼすべてが骨髄障害である<sup>1)</sup> ため最も注意すべき副作用のひとつである (図4)。

### 1) 危険因子

#### ①腎機能障害<sup>1-6)</sup> (GFR<sup>注1</sup> < 60mL/分)

MTXは80～90%が腎から排泄されるため, 腎不全症例や透析症例に使用した場合には致死的な骨髄障害をきたす。

#### ②高齢<sup>1-3, 5, 6)</sup> (> 70歳)

高齢者の場合, 潜在的に腎機能障害を有することが多く, また摂食不良などによる脱水をしばしば引き起こすためMTXの血中濃度が中毒量に達することがある。

#### ③葉酸欠乏<sup>5, 6)</sup>

口内炎<sup>2)</sup> や, 末梢血液検査でMCV (mean corpuscular volume) の上昇 (> 100fL)<sup>7, 8)</sup> は葉酸欠乏を示唆し, 骨髄障害を予測する所見とされる。

#### ④多数薬剤 (5剤以上) の併用<sup>2, 4-6)</sup>

インドメタシンなどの非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) の併用を危険因子とする報告<sup>2)</sup> もある。なお薬物相互作用の項 (p.54) も参照されたい。

#### ⑤低アルブミン血症<sup>2, 4, 6)</sup>

MTXの42～57%は血中でアルブミンと結合しているため, 低アルブミン血症では遊離MTXが増え, 骨髄毒性を高める。

注1：推定GFRの計算式は第2章を参照のこと (p.18)。

### ◎危険因子

- ・腎機能障害：GFR<60mL/分
- ・高齢：>70歳
- ・葉酸欠乏：口内炎、MCVの上昇(>100fL)
- ・多数薬剤（5剤以上）の併用
- ・低アルブミン血症

### ◎予防対策

- ・過量投与を防ぐ（処方ミス防止、服薬指導）
- ・高度の腎機能障害（GFR<30mL/分）を有する患者には投与しない
- ・軽度の腎障害がある患者（GFR<60mL/分）、薬剤性骨髄障害の既往を有する患者には慎重に投与する
- ・高齢者では高用量投与を避ける
- ・リスクの高い患者には葉酸製剤を併用する（5～10mg/週）
- ・脱水症状や口内炎に注意する
- ・末梢血液検査では白血球分画やMCVも確認し、推移中も注意を払う
- ・腎機能のモニタリングを行う

■ 図4 骨髄障害の危険因子と予防対策

## 2) 予防対策

まず大切なことは、医師の処方ミスによる過量投与、あるいは患者の服用間違えによる過量投与を未然に防ぐことである。そのためには、薬剤師との連携を密にする<sup>7)</sup>。高度の腎機能障害（GFR<sup>注1</sup><30mL/分）を有する患者に対しては投与しない<sup>1)</sup>。また、軽度でも腎障害がある患者（GFR<sup>注1</sup><60mL/分）や、薬剤性骨髄障害の既往を有する患者では投与を慎重にする。高齢者ではMTXの高用量投与を避ける。このようなリスクの高い患者では葉酸製剤の併用（5～10mg/週）が強く推奨され（第4章，p.28を参照）、日常診療では脱水症状や口内炎などに注意する。末梢血液検査では白血球分画やMCVも確認し、検査実施時点の値のみでなくその推移にも注意を払う。同時に腎機能のモニタリングを欠かさないようにする。

## 3) 発生時の対処方法

骨髄障害発症時には直ちにMTXを中止し、専門医療機関に紹介する。軽症の場合には経過観察のみで十分であるが、頻回に末梢血液検査を行って、骨髄の回復を確認する。重症な場合（大球性貧血<8g/dL、白血球<1,500/mm<sup>3</sup>、血小板<50,000/mm<sup>3</sup>）では、活性型葉酸によるロイコボリン<sup>®</sup>レスキュー（第4章，p.31を参照）と十分な輸液を行う。また無顆粒球症ではG-CSFの投与を、血小板減少が高度で出血傾向が認められるときには血小板輸血を行う。白血球減少に伴う二次的な感染症にも留意し、必要に応じて抗菌薬、抗真菌薬の投与を行う。

## 3 間質性肺炎（MTX肺炎）

発現頻度は報告により異なるが、1～7%前後であるとされる<sup>1,9,10</sup>。死亡率は13%との報告がある<sup>11</sup>。本邦でのMTXとの因果関係が否定できない361症例の死亡報告のうち31.0%を占める<sup>1</sup>。副作用発現時の年齢は、60歳代、70歳代がそれぞれ36.4%、39.1%であり、投与量は85.1%が4～6 mg/週であり、用量依存性の指摘はない。発症時期は、海外でも<sup>10</sup>本邦でもMTX開始後1年以内が多い（65.0%）とされる<sup>1</sup>が、平均31.0カ月（4～104カ月）との報告もある<sup>12</sup>。したがって、MTX投与中は常にMTX肺炎を念頭に置く必要がある。MTX肺炎を生じた11例では、いずれも肺病変発症時にリンパ球数が減少していたとする報告がある<sup>13</sup>（図5）。

### 1) 危険因子

- ①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DMARDs使用歴が挙げられている<sup>14,15</sup>。
- ②まったくリスク因子のない症例に発症することも少なくない<sup>10</sup>。

### 2) 予防対策

- ①患者にはあらかじめ、発熱、咳嗽、息切れ、呼吸困難などの初期症状を定期的に説明し、これらの症状が急性あるいは亜急性に出現した場合には、MTXの中止、医療機関への連絡、および可及的速やかな受診を指示する。
- ②呼吸器病変が疑われた場合には、聴診、経皮的酸素飽和度モニター（SpO<sub>2</sub>）、胸部X線検査、胸部CT検査〔高分解能CT（high resolution CT：HRCT）が望ましい〕などを行う。

### 3) 発生時の対処方法

- ①MTXを直ちに中止した後、専門医療機関に紹介し、MTX肺炎、呼吸器感染症、関節リウマチに伴う肺病変などの出現・増悪を鑑別するための検査を速やかに進める。症状発現から診断までの期間は平均8±6日である<sup>12</sup>。

### ◎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 DMARDs 使用歴

(リスク因子のない症例に発生する場合もある)

### ◎予防対策

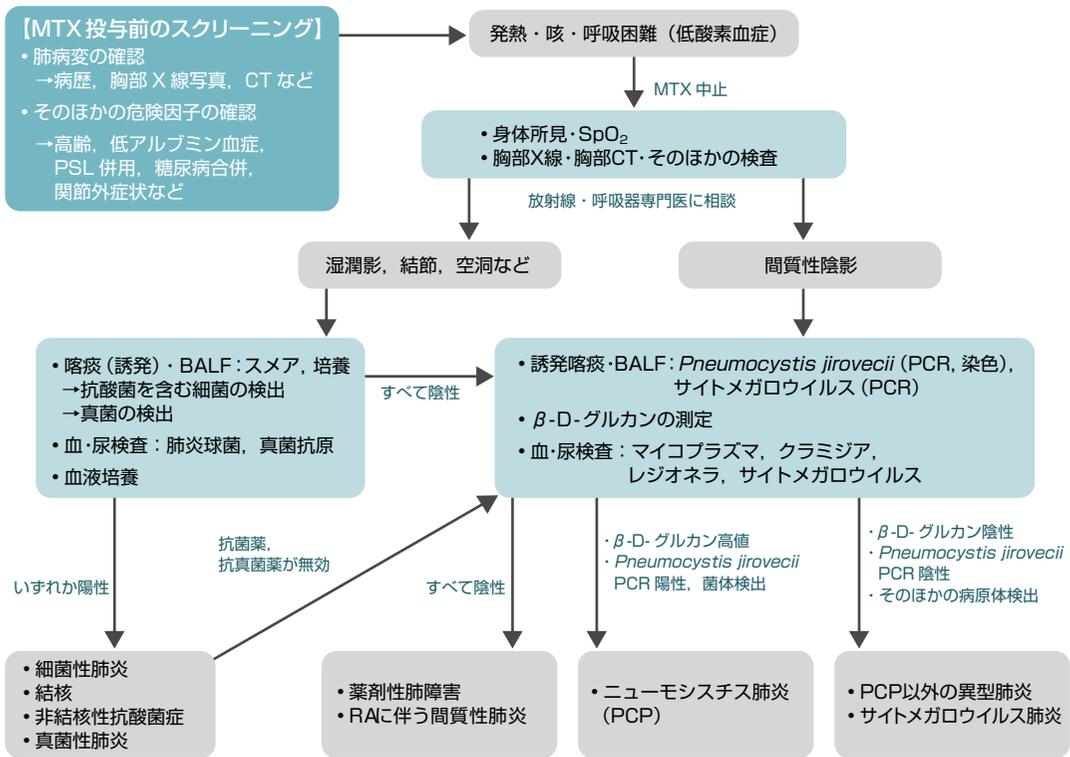
- ・初期症状（発熱、咳嗽、息切れ、呼吸困難）について、あらかじめ患者に定期的に説明しておく
- ・初期症状が急性または亜急性に出現した場合は、MTX の使用を中止し、医療機関への連絡および受診をするよう指示する
- ・呼吸器病変が疑われた場合  
→聴診、経皮的酸素飽和度モニター（SpO<sub>2</sub>）、胸部 X 線検査、胸部 CT 検査などを行う。

## ■ 図5 間質性肺炎（MTX 肺炎）の危険因子と予防対策

- ②必要に応じ呼吸器専門医にコンサルトする。図6に呼吸器疾患の鑑別を示す。
- ③MTX 肺炎が疑われた場合はMTX を中止後、直ちに副腎皮質ステロイド大量療法（経口プレドニゾロン0.5～1 mg/kg/日）を行う。重症度に応じてステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン500～1,000mg/日、3日間連続点滴静注）を併用する<sup>10,11</sup>。
- ④ニューモシスチス肺炎や細菌性肺炎などの肺疾患の鑑別が困難なときには、副腎皮質ステロイドにスルファメトキサゾール・トリメトプリム（ST合剤、6～12g/日：感染症の項、p.48参照）、抗菌薬などの投与を並行して行う。状況に応じて、他の真菌性・ウイルス性肺炎に対する治療も併用する。
- ⑤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。必要に応じ、感染症専門医にコンサルトする。

### 4) 治療後の注意点

MTX の再投与により薬剤性肺炎の再燃が25%にみられた報告<sup>11)</sup>があるため、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必要がある。



BALF：気管支肺胞洗浄液 PCR：polymerase chain reaction SpO<sub>2</sub>：経皮的酸素分圧

■ 図 6 MTX 投与中の発熱・呼吸器症状発現時の対処

## 4 感染症

MTX との因果関係を否定できない 361 例の死亡症例のうち、感染症は 61 例 (16.9%) を占めた。そのうち、ニューモシスチス肺炎や結核などの日和見感染症 27 例 (44.2%)、肺炎 16 例 (26.2%)、敗血症・敗血症性ショック 8 例 (13.1%) が主な感染症であった。これらの感染症死亡例の 23.0% に呼吸器障害が、18.0% に血液障害が併発していた点も特筆される<sup>1)</sup>。また、真菌感染症の中では、クリプトコッカス感染症（肺炎、髄膜炎）の報告例が比較的多く、クリプトコッカス肺炎による死亡例も 2 例報告されている。クリプトコッカス感染症は β-D グルカンではスクリーニングできないので注意する。

MTX 投与中の重篤感染症の約 80 % は開始後 2 年間に発現し、MTX の長期投与は重症感染症リスクの増加をもたらさないと報告されている<sup>16)</sup>。

## 1) 危険因子

- ① 高齢，既存肺疾患，副腎皮質ステロイド使用，関節外症状，糖尿病。  
これらは RA 患者における共通した感染リスク因子である<sup>17)</sup>。
- ② 慢性呼吸器感染症（副鼻腔炎，慢性気管支炎など），歯周病などの慢性感染症合併
- ③ 腎機能障害<sup>1)</sup>  
MTX の血中濃度が上昇し，骨髄障害による感染症合併をきたしやすくなる。
- ④ 骨髄障害<sup>1)</sup>
- ⑤ 日和見感染症既往（肺結核，ニューモシスチス肺炎，サイトメガロウイルス感染症など）

## 2) 予防対策

- ① 合併感染症の治療を先行して行い，治癒を確認する。
- ② 65 歳以上の高齢者では肺炎球菌ワクチンを接種する。
- ③ インフルエンザワクチンを毎年接種する。
- ④ 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産生試験（QuantiFERON®）・副腎皮質ステロイド使用量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 5 mg/kg 体重/日）などによる先行治療を考慮する。
- ⑤ 年齢・病歴・胸部画像所見・副腎皮質ステロイド使用量・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 1 g/日 連日あるいは，2 錠または 2 g/日 週 3 回）による化学予防を考慮する（図 7）。

## 3) 発生時の対処方法

- ① 直ちに 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（図 6）。必要に応じて，感染症専門医などにコンサルトする。

### ◎危険因子

#### <RA患者共通の感染リスク因子>

- ・ 高齢
  - ・ 既存性肺疾患
  - ・ 副腎皮質ステロイド使用
  - ・ 関節外症状
  - ・ 糖尿病
- 
- ・ 副鼻腔炎，慢性気管支炎，歯周病などの慢性感染症合併
  - ・ 腎機能障害
  - ・ 骨髄障害
  - ・ 日和見感染症既往（肺結核，ニューモシスチス肺炎，サイトメガロウイルス感染症など）

### ◎予防対策

- ・ 合併感染症の治療を先行して行い，治癒を確認
- ・ 肺炎球菌ワクチンを接種する（65歳以上の高齢者）
- ・ インフルエンザワクチンを毎年接種
- ・ 結核再燃のリスクが高い症例  
→イソニアジドなどによる先行治療を考慮：  
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症例  
→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を考慮：  
1錠または1g/日 連日あるいは，2錠または2g/日 週3回

■ 図7 感染症の危険因子と予防対策

## 5 消化管症状

MTXの消化管症状には，口内炎，嘔気，下痢，腹痛などがある。発現頻度は10～37%に及ぶとする報告もある<sup>18)</sup>。MTXの消化管症状による中止理由としては口内炎2.2%，嘔気1.8%，下痢1.4%，腹痛などが挙げられる<sup>9)</sup>。

### 1) 危険因子

明らかなものは指摘されていない。

### 2) 予防対策

あらかじめ葉酸製剤を併用（第4章 葉酸の項，p.28を参照）することにより消化管症状の発現が低下したとする報告がある<sup>19,20)</sup>。

### 3) 発生時の対処方法

①葉酸（フォリアミン<sup>®</sup>）や活性型葉酸（ホリナートカルシウム；ロイコボリン<sup>®</sup>）併用は二重盲検試験で消化管症状に有用であったとの報告<sup>20)</sup>，有用ではなかったとする報告<sup>21)</sup>の両者があるものの，系統的レビューでは葉酸，活性型葉酸の

補充は消化管症状の発現を軽減すると結論されている<sup>19)</sup>。

- ②日本人において、MTX投与時のアフタ性口内炎に対しマレイン酸イルソグラジンが有効であることを示唆する報告がある<sup>22)</sup>。
- ③MTX服用日にがん化学療法時の塩酸グラニセトロン（保険適用外）がMTXの嘔気・嘔吐抑制に有用であったという報告がある<sup>23)</sup>。MTX服用日にドンペリドン、メトクロプラミドの併用も試みしてみる。

## 6 肝障害（HBV再活性化を含む）

MTXによる肝障害は、用量依存性に発現する主として肝細胞障害型の肝機能障害と、肝炎ウイルスに関連した肝障害に大別される。MTXとの因果関係を否定できない361例の死亡症例のうち、11例（3.0%）が重篤な肝障害による死亡で、劇症肝炎5例、肝障害3例、B型肝炎2例、肝機能障害1例であった。11例中7例がB型肝炎ウイルス（HBV）キャリア、1例が慢性B型肝炎合併、C型肝炎ウイルス（HCV）キャリアおよび慢性C型肝炎合併が1例ずつであった<sup>1)</sup>。

慢性肝疾患のある患者は本剤の禁忌に該当するため、投与前の肝機能評価および肝炎ウイルスのスクリーニングは必須である（第5章，p.32参照）。

MTX単剤投与時の長期安全性に関するメタ解析（患者数3,808人，平均投与量10.5mg/週，平均観察期間55.8カ月）ではAST/ALT上昇率は20.2%，正常上限の2倍～3倍，3倍を超えるAST/ALT上昇率は12.9%および3.7%であった<sup>16)</sup>。MTX投与下の肝線維化に関するメタ解析では334名の関節リウマチ患者（平均投与量9.3mg/週，平均観察期間55カ月）のうち，中等度以上の肝線維化または肝硬変が2.7%で観察された<sup>24)</sup>。ただし，MTX開始時に肝生検を施行した2件の前向き研究に限ると，4年間のMTX治療後に重症肝硬変を発症した症例は1例も認めなかった<sup>25,26)</sup>。MTX投与に伴う肝線維化または肝硬変は稀であり，肝機能異常が持続する場合には可能性のひとつとして考慮する必要はあるものの，最近の欧米のリコメンデーション<sup>27,28)</sup>では肝生検の必要性については特に言及されていない。

## 1) 危険因子<sup>1,28)</sup>

- ①慢性ウイルス性肝炎
- ②肝炎ウイルスキャリア
- ③そのほかの慢性肝疾患
- ④AST/ALTが正常の2倍を超える肝機能障害

## 2) 予防対策

### A. 慢性肝疾患患者に対する対応

慢性ウイルス性肝炎を含む慢性肝疾患患者はMTXの禁忌に該当するので、MTXを投与しない。

### B. 肝炎ウイルスキャリア・既感染患者に対する予防対策

- ① B型肝炎ウイルスキャリア・既感染のRA患者ではMTX投与中あるいは投与中止後の再活性化・劇症肝炎が報告されており、MTXの投与を極力回避する。やむを得ず投与する場合には、消化器内科専門医と連携しながら、必要に応じて抗ウイルス薬（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<sup>29)</sup>。
- ② 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コンサルトを考慮し、リスク・ベネフィットバランスを慎重に検討する。

### C. 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（5mg/週）が推奨される<sup>27)</sup>（第4章，p.28を参照）。

## 3) 発生時の対処方法

### A. 肝炎ウイルスキャリア・既感染患者における肝障害

肝炎ウイルスキャリア・既感染患者に、肝機能障害が発現した場合には、MTX中止の可否も含めて、直ちに消化器内科専門医にコンサルトする<sup>29)</sup>。MTX中止に伴うB型肝炎の劇症化が報告されているため、不用意に中止しない。

## B. 肝炎ウイルス非感染患者における肝障害

- ① 肝炎ウイルス非感染患者で、MTX投与中のAST/ALTが正常上限の3倍以内に上昇した場合には、MTX投与量を調整する、あるいは葉酸製剤を開始または増量する<sup>27)</sup>。
- ② 肝炎ウイルス非感染患者で、MTX投与中のAST/ALTが正常上限の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し、葉酸製剤を連日投与する。
- ③ 上記によっても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<sup>29)</sup>。

# 7 リンパ増殖性疾患

RA患者ではMTX使用の有無にかかわらず一般人口に比して約2～4倍程度リンパ腫の合併が多い。リンパ腫・リンパ増殖性疾患（LPD：lymphoproliferative disorders）はMTXと因果関係の否定できない死亡症例の6.6%で発生している<sup>1)</sup>。MTXにより誘発されたリンパ腫（MTX RA-LPD）は、B細胞型非ホジキンリンパ腫（NHL：non-Hodgkin's lymphoma）が多く、MTXと関連のないRAに続発したリンパ腫（non-MTX RA-LPD）と組織学的特徴に差がない<sup>30)</sup>。MTX RA-LPDの場合、non-MTX RA-LPDに比してRA発症からリンパ腫の合併までの期間が短い<sup>30)</sup>。リンパ腫の発症におけるMTXの関与については明確でないが<sup>31)</sup>、フランスのレジストリーではホジキンリンパ腫との関連が報告されており、その大部分でEBウイルス（EBV）の活性化が示されている<sup>32)</sup>。一方、EBV関連の（＝EBV活性化を伴う）NHLの場合、MTXの中止のみで寛解することがある<sup>33)</sup>。

## 1) 危険因子

MTX投与量も含めてエビデンスの明らかなMTX RA-LPDの危険因子は知られていない。RAの疾患活動性持続をリンパ腫の危険因子とする報告<sup>34)</sup>があるが、MTX RA-LPDでは不明である。MTX RA-LPDでは、MTX投与量やシェーグレン症候群合併も危険因子にならないとされる<sup>32)</sup>。

## 2) 予防対策

LPDの既往や骨髄異形成症候群を有する患者にはMTXを投与しない。

## 3) 発生時の対処方法

経過中に、原因不明の発熱、寝汗、体重減少、リンパ節腫大、肝脾腫、白血球分面の異常、貧血・血小板減少、高LDH血症を認めた場合には血液内科にコンサルトしてLPDを鑑別する。MTX RA-LPDではリンパ節外が原発であることも多く、皮膚病変などにも注意する。

LPDが疑われた場合には、MTXを中止する。一部の症例では薬剤中止および少量の副腎皮質ステロイド投与で消失するが、自然退縮傾向がない場合は、早期に血液内科専門医にコンサルトして化学療法を考慮する。MTX使用中にLPDが認められた場合には、MTXを再開してはならない。

# 8 薬物相互作用

MTXの主な薬物相互作用のうち特に留意すべき相互作用を以下に示す<sup>35,36)</sup>。

## 1) MTXの副作用を増強する可能性がある薬物相互作用とその機序

### A. アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬

機序：腎におけるプロスタグランジン合成阻害による腎血流量低下、ナトリウムおよび水分貯留傾向により、MTXの腎からの排泄が遅延し、MTXの血中濃度を上昇させる。

### B. スルホンアミド系薬剤、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、フェニトイン、バルビツール酸誘導体

機序：これらの薬剤が血漿蛋白と結合し、MTXを血漿蛋白から競合的に置換遊離させ、MTXの血中濃度を上昇させる。

### C. スルファメトキサゾール・トリメトプリム（ST合剤）

ニューモシスチス肺炎に対する予防投与量（バクタ<sup>®</sup> 1錠/日 連日、または2錠/日 週3日）であれば一般的に相互作用を考慮する必要はない。ただし、治療

量のスルファメトキサゾール・トリメトプリムとMTXの併用は骨髄抑制の報告があり、避けるべきである。

機序：両薬剤の葉酸代謝阻害作用が協力的に作用するため。なお、トリメトプリムはenzymatic kinetic法によるMTX血中濃度測定に影響をおよぼす<sup>37)</sup>。

#### D. ペニシリン系抗菌薬<sup>38)</sup>・プロベネシド<sup>39)</sup>

機序：腎からのMTXの排泄を競合的に阻害する。

#### E. レフルノミド

機序：併用により骨髄抑制などの副作用が増強される<sup>40)</sup>。

#### F. ポルフィマーナトリウム

機序：ポルフィマーナトリウムは光感受性を高めるので、MTXによる光線過敏症を増強する可能性がある。

#### G. アルコール

機序：MTXの肝毒性（肝硬変、肝線維症のリスク）を増強する。

#### H. 生ワクチン

機序：生ワクチンによる全身性感染症を発症することがある。

#### I. シクロスポリン

機序：MTXの肝毒性を増強し、血中濃度を上昇させる。

## 2) MTXの作用を減弱させる可能性がある薬物相互作用とその機序

### ◇ 葉酸 (p.28)

機序：MTXの葉酸代謝阻害作用に拮抗する。

## 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, 2009.4
- 2) 大曾根康夫 ほか：関節リウマチにおけるメトトレキサート療法の副作用. 特に汎血球減少症と間質性肺炎例の背景因子に関する検討. リウマチ, 37 : 16-23, 1997
- 3) Buchbinder R et al. : Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: a life table review of 587 patients treated in community practice. J Rheumatol, 20(4) : 639-644, 1993
- 4) Gutierrez-Urena S et al. : Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 39(2) : 272-276, 1996
- 5) Kuitunen T et al. : Pancytopenia induced by low-dose methotrexate. A study of the cases reported to the Finnish Adverse Drug Reaction Register From 1991 to 1999. Scand J Rheumatol, 34(3) : 238-241, 2005
- 6) Lim AY et al. : Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. Rheumatology (Oxford), 44(8) : 1051-5, 2005 Aug

- 7) Preet Singh Y et al. : Low-dose methotrexate-induced pancytopenia. *Clin Rheumatol*, 26(1) : 84-87, 2007
- 8) Weinblatt ME & Fraser P. : Elevated mean corpuscular volume as a predictor of hematologic toxicity due to methotrexate therapy. *Arthritis Rheum*, 32(12) : 1592-1596, 1989
- 9) Kinder AJ et al. : The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology (Oxford)*, 44(1) : 61-66, 2005
- 10) Saravanan V & Kelly CA. : Reducing the risk of methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 43(2) : 143-147, 2004
- 11) Imokawa S et al. : Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J*, 15(2) : 373-381, 2000
- 12) Tokuda H et al. : Clinical and radiological features of *Pneumocystis pneumonia* in patients with rheumatoid arthritis, in comparison with methotrexate pneumonitis and *Pneumocystis pneumonia* in acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter study. *Intern Med*, 47(10) : 915-923, 2008
- 13) Inokuma S et al. : Methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis occurs with peripheral blood lymphocyte count decrease. *Ann Rheum Dis*, 65(8) : 1113-1114, 2006
- 14) 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(5) : 356-364, 1997
- 15) Ohosone Y et al. : Clinical characteristics of patients with rheumatoid arthritis and methotrexate induced pneumonitis. *J Rheumatol*, 24(12) : 2299-2303, 1997
- 16) Salliot C & van der Heijde D. : Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*, 68(7) : 1100-1104, 2009
- 17) Doran MF et al. : Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 46(9) : 2294-2300, 2002
- 18) Hoekstra M et al. : Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 62(5) : 423-426, 2003
- 19) Prey S & Paul C. : Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol*, 160(3) : 622-628, 2009
- 20) Morgan SL et al. : Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 121(11) : 833-841, 1994
- 21) van Ede AE et al. : Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*, 44(7) : 1515-1524, 2001
- 22) Yoshida T & Hirakata M. : Therapeutic benefits of irsogladine maleate on aphthous stomatitis induced by methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 30(9) : 2082-2083, 2003
- 23) Devlin J et al. : Granisetron (Kytril) suppresses methotrexate-induced nausea and vomiting among patients with inflammatory arthritis and is superior to prochlorperazine (Stemetil). *Rheumatology (Oxford)*, 38(3) : 280-282, 1999
- 24) Whiting-O'Keefe QE et al. : Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med*, 90(6) : 711-716, 1991
- 25) Kremer JM & Lee JK. : The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 29(7) : 822-831, 1986
- 26) Tishler M et al. : A prospective analysis of liver biopsies in rheumatoid arthritis patients

- receiving long term methotrexate therapy. *Rheumatol Int*, 12(1) : 39-41, 1992
- 27) 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, 2009
  - 28) Saag KG et al. : American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 59(6) : 762-784, 2008
  - 29) 坪内博仁 ほか : 免疫抑制・化学療法により発症する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の標準化に関する研究」班 合同報告. *肝臓*, 50(1) : 38-42, 2009
  - 30) Hoshida Y et al. : Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol*, 34(2) : 322-331, 2007
  - 31) Baecklund E et al. : Rheumatoid arthritis and malignant lymphomas. *Curr Opin Rheumatol*, 16(3) : 254-261, 2004
  - 32) Mariette X et al. : Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood*, 99(11) : 3909-3915, 2002
  - 33) Miyazaki T et al. : Remission of lymphoma after withdrawal of methotrexate in rheumatoid arthritis: relationship with type of latent Epstein-Barr virus infection. *Am J Hematol*, 82(12) : 1106-1109, 2007
  - 34) Wolfe F & Michaud K. : Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum*, 50(6) : 1740-1751, 2004
  - 35) 抗リウマチ剤 リウマトレックス<sup>®</sup> カプセル2mg 添付文書. ワイス株式会社, 武田薬品工業株式会社, 2010
  - 36) 「ストックリー医薬品相互作用ポケットガイド」(Baxter K 編, 澤田康文 監訳), 日経BP社, 2008
  - 37) 本屋敏郎 ほか : メトトレキサート血中濃度測定に及ぼすトリメトプリムの影響. *医学のあゆみ*, 138(5) : 373-374, 1986
  - 38) Dawson JK et al. : Methotrexate and penicillin interaction. *Br J Rheumatol*, 37(7) : 807, 1998
  - 39) Basin KS et al. : Severe pancytopenia in a patient taking low dose methotrexate and probenecid. *J Rheumatol*, 18(4) : 609-610, 1991
  - 40) Chan J et al. : Leflunomide-associated pancytopenia with or without methotrexate. *Ann Pharmacother*, 38(7-8) : 1206-1211, 2004