

関節リウマチ（RA）の治療の最大の目的は骨・軟骨破壊を極力抑制し、関節機能、生活動作を維持し、さらには生命予後を改善することである。

近年の薬物治療の進歩によって、RAの治療体系にはパラダイムシフトがもたらされ、発症早期から低分子疾患修飾性抗リウマチ薬/低分子経口抗リウマチ薬（低分子DMARDs）による積極的な治療を行い、タイトコントロールにより寛解を目指す治療戦略が国際標準となった¹⁻³⁾。

メトトレキサート（MTX）は高い有効率、継続率と優れた骨破壊進行抑制効果、quality of life（QOL）改善効果に加え、生命予後の改善や心筋梗塞の発症率減少効果を兼ね備えた低分子DMARDである⁴⁻⁹⁾。その長期にわたる有効性と安全性、他の低分子DMARDsや生物学的製剤との併用における有用性からRA治療のアンカードラッグに位置づけられ、リウマチ医が最も頻用している低分子DMARDsである¹⁰⁾。

海外の臨床試験ではMTX 7.5～25mg/週の投与量で優れた有効性が示されてきた。最新のエビデンスを基に、SLR（systematic literature review）の手法を用いて策定された欧米のガイドライン^{2,3,11)}ではMTXは第1選択薬であり、投与方法は10～15mg/週で開始し、有効性と安全性を考慮しながら25～30mg/週まで増量することが推奨されている。本邦では、1999年にMTXがRA治療薬として承認されて以降、添付文書上の成人RAに対するMTX承認用量の上限は8mg/週であり、適応は他の低分子DMARDsで効果が得られなかった症例であった。そのため、本邦でのアンケート調査やリウマトレックス®再審査資料をみても、MTXは4～8mg/週で使用される機会が多く、また第1選択薬として使用される機会も少なかったため、欧米の臨床試験で示されてきたMTXの高い有効性は十分に発揮できない状況であった。

しかし、本邦でもMTXの承認後、MTX 8mg/週を超える用量を使用するリウマチ専門医が徐々に増加し、その際の有効性と安全性に関するデータが年々、集積されてきた。日本リウマチ学会は本邦におけるRA患者コホートと製造販売後調査のデータベースを解析し「MTXは必要に応じて週16mgまで増量することにより、RA治療の有効性は向上し、安全性には有意の変化は認められない」という調査報告書¹²⁾を厚生労働省へ提出した。それを受けて、MTX成人用量の増量についての公知申請が行われ、2011年2月に承認された

ことにより、本邦でも、成人RAに対してMTX 16mg/週までの使用や第1選択薬としての使用が可能になった。

一方で、MTXがRA治療薬として承認されて以来、MTXと関連が否定できない重篤な副作用も累積されている。そのなかには、禁忌の症例に使用されたり、副作用に対するリスクマネジメントが適切に行われずにMTXが使用されている場合が散見される。逆にMTXの副作用を恐れてその使用を忌避したり、効果が期待できない低用量で使用されたり、葉酸を過量投与したりする場合もあった。用量増量が承認されたことにより、用量依存性副作用や感染症の発生増加に対する対策も必要である。

MTXは適正に使用すれば、高い継続率、有効率、寛解率が得られ、また関節破壊の進行阻止、QOLの改善、生命予後の改善も期待できる。さらに、他の低分子DMARDsや生物学的製剤と併用することにより、より高い有効性が期待できる。本邦では、MTX 8 mg/週を超えた使用や第1選択薬としての投与の経験が多くないことから、今後、MTXの選択と使用にあたっては、適正な投与方法と安全性に対する配慮がより重要になってくる。

日本リウマチ学会はRA診療にあたる医師がMTXを適正に使用することを目的に、2010年9月、MTX診療ガイドラインを作成したが、2011年2月に適応や用量・用法の変更が承認されたことから、ガイドラインの推奨を一部改訂し、書籍として刊行することにした。

本ガイドラインは、RAに対する治療についての海外ならびに本邦でのメタ分析研究、無作為比較試験、MTXコホート研究、そのほかの観察研究の文献に加え、本邦での実情を加味するため、MTXがRA治療薬として承認後に集積された製造販売後調査結果や症例報告を検討し、推奨されるMTXの使用法を示している。

しかし、本ガイドラインの勧告は、あくまで診療上の意思決定を支援するためのものであり、リウマチ診療に携わる経験ある医師の判断に代わるものではない。また、本ガイドラインは、関節リウマチ治療の経験を積んだ専門医を中心に、使用されることを期待する。

本ガイドラインは、MTXの承認用量の変更や医学的知識・技術、治療薬の進歩に基づき、適宜、改訂されるものとする。

References

- 1) Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al : American college of rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)*, 59(6) : 762-784, 2008
- 2) Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma WJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. : Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*, 69 : 631-637, 2010
- 3) Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. : EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*, 69 : 964-975, 2010
- 4) Aletaha D and Smolen JS : Effectiveness profiles and dose dependent retention of traditional disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. An observational study. *J Rheumatol*, 29 : 1631-1638, 2002
- 5) Jones G, Halbert J, Crotty M, Shanahan EM, Batterham M, Ahern M : The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatology*, 42(1) : 6-13, 2003
- 6) Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF, Block S, Solomon SD, Merriman RC et al. : Methotrexate in rheumatoid arthritis. A five-year prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*, 37 : 1492-1498, 1994
- 7) Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gömör B et al. : A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 39 : 655-665, 2000
- 8) Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Wolfe F. : Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*, 359(9313) : 1173-1177, 2002
- 9) Krishnan E, Lingala VB, Singh G. : Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 110 : 1774-1779, 2004
- 10) Pincus T, Yazici Y, Sokka T, Aletaha D, Smolen JS. : Methotrexate as the "anchor drug" for the treatment of early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 21(Suppl 31) : S179-185, 2003
- 11) Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J 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
- 12) メトトレキサート (MTX) の週8mgを超えた使用の有効性と安全性に関する研究: 日本の3つのコホート (IORRA, REAL, NinJa) 研究とエタネルセプトの市販後全例調査のデータベース解析, 日本リウマチ学会, 情報解析研究所 : <http://www.ryumachi-jp.com/pdf/MTXHighdose.pdf>