

## 研 究

# メトトレキサート少量パルス療法の副作用

浜松赤十字病院 リウマチ科  
早川正勝

### 要 旨

【目的】慢性関節リウマチ(RA)におけるメトトレキサート(MTX)少量パルス療法の副作用の実態を明らかにする。【対象・方法】当院でMTXを開始されたRA患者51例を対象とした。経過観察中に出現した副作用の頻度、内訳、出現時期、臨床特徴につき検討した。【結果】1)副作用は20/51(39.2%)に出現した。年齢による副作用出現率には差はみられなかった。2)内訳は肝障害(54.5%)、汎血球減少症(13.6)、脱毛(9.1)、皮下結節(9.1)、間質性肺炎(4.5)、味覚障害(4.5)、口内炎(4.5)であった。3)副作用の多くはMTX投与40週以内に発現していた。MTX中止後、汎血球減少症は半月以内、間質性肺炎は1.5ヶ月以内、肝障害は5ヶ月以内に消失していた。4)汎血球減少症、間質性肺炎は高齢者に多く、腎機能障害を伴う例がみられた。【結論】MTXによる副作用は高率、多彩で重篤な臓器障害を呈することがあり、十分な経過観察が必要である。

### Key words

methotrexate, side effects, rheumatoid arthritis,  
メトトレキサート, 副作用, 慢性関節リウマチ

## 緒 言

慢性関節リウマチ(RA)に対するメトトレキサート(MTX)少量パルス療法は米国では、二重盲検対照試験により有効性が確認されており最も使用頻度の多い薬剤の一つである<sup>1)</sup>。本邦においてもその有用性が報告され<sup>2)</sup>、リウマチ専門医の間では各医師の判断と責任のもとで広く用いられてきた。平成11年8月に正式に保険診療が認可され、本邦でもリウマチ専門医のみでなく一般医家での使用も増加するものと思われる。一方、本剤による重篤な副作用も少なからず報告されており、その使用には十分な経過観察が必要である。

今回、MTX少量パルス療法を施行した51例のRA患者において、その副作用の検討を行なったので報告する。

## 患者および方法

### 1. 対象

1989年10月から1997年10月までに当院内科でMTXを開始され、1958年のアメリカリウマチ学会分類基準でclassicalあるいはdefiniteの診断基準を満足したRA患者51例を対象とした。

### 2. 方法

対象患者を最長で1998年10月まで経過観察した。対象群の性別は男性7例、女性44例で平均年齢は59歳(29~77歳)、平均観察期間は68.2カ月(16カ月~108カ月)であった。

MTXは毎週12時間おきに一錠(2.5 mg)ずつ経口投与した。投与量は最低2.5 mg/週で最大10 mg/週であった。初回MTX投与量は2.5 mg/週が4例、5 mg/週が46例、7.5 mg/週が1例であった。MTX投与量はRAの活動性を評価しながら増減した。

副作用の有無は個々の症例の自覚症状と検査値異常によって判断した。MTX服薬開始後に新たに出現した症状は、RAを含む既存の疾患による

ことが明らかな場合以外は副作用と判断した。また、MTX 服薬開始後に出現した検査値異常も明らかな原因がない場合には同様に副作用と判断した。

## 結 果

### 1. MTX による副作用とその内訳

経過観察中になんらかの副作用が出現したのは20例(39.2%)であった。副作用の出現した群と出現しなかった群とに年齢差はみられなかった(表1)。

その内訳は肝障害が12例(54.5%)、汎血球減少症3例(13.6%)、脱毛(9.1%)、皮下結節(9.1%)、間質性肺炎1例(4.5%)、味覚障害1例(4.5%)、口内炎1例(4.5%)であった(表2)。

### 2. 副作用発現までの期間

MTX 投与から副作用発現までの期間を図1に示した。多くの例(17/22, 77%)で副作用はMTX 投与20週以内に発現しており、肝障害の一例を除いた全例で40週以内に発現していた。

副作用発現後の MTX 投与方法を表3に示した。

表1 MTXによる副作用発現率

副作用あり	20 (39.2%)	59.4 ± 14 歳
副作用なし	31 (60.8%)	59.3 ± 11 歳
	51	

※ 2つ以上の副作用発現；2例

表2 副作用の内訳

肝障害	12 (54.5%)
汎血球減少症	3 (13.6)
脱毛	2 (9.1)
皮下結節	2 (9.1)
間質性肺炎	1 (4.5)
味覚障害	1 (4.5)
口内炎	1 (4.5)
	22

脱毛の2例は減量された。肝障害を発現した12例のうち9例では副作用発現前と同量で継続されていた。2例では中止され、残る1例では肝障害と汎血球減少症が同時期にみられ、汎血球減少症のために中止されていた。皮下結節の1例、口内炎の1例もそのまま継続されていた。汎血球減少症や間質性肺炎などの重篤な副作用の発現例ではすべて中止された。

### 3. MTX 中止例における副作用消失までの期間

MTX を中止した例での副作用消失までの期間を図2に示した。肝障害は比較的長期化し消失までに4～5カ月かかった。つぎに味覚障害では3カ月、間質性肺炎では1.5カ月で、汎血球減少症では全例が半月以内に消失していた。

### 4. 汎血球減少症、間質性肺炎が発現した症例の臨床特徴

汎血球減少症、間質性肺炎などの重篤な副作用が発現した臨床特徴を表4に示した。

全例が70歳以上の高齢者であった。MTX 投与量は5.0～7.5mg/週の通常量であった。総投与量は20mg～285mgであり一定の傾向はみられなかった。汎血球減少症の2例で副作用発現時の血清クレアチニン値上昇(1.9mg/dl, 2.1mg/dl)がみら

表3 副作用発現後のMTX投与方法

	減量	中止	継続
肝障害		2	9
汎血球減少症		3	
脱毛	2		
皮下結節			1
間質性肺炎		1	
味覚障害		1	
口内炎			1

表4 汎血球減少症、間質性肺炎が発現した症例

症例	1	2	3	4
副作用 性/年齢	汎血球減少症 男/83	汎血球減少症 女/72	汎血球減少症 女/77	間質性肺炎 女/77
MTX 量 (mg/w)	5	5	7.5	7.5
総投与量 (mg)	20	120	285	60
BUN (mg/dl)	27.8	31.7	10.0	15.4
Cr (mg/dl)	1.9	2.1	0.7	0.7
WBC (/mm <sup>3</sup> )	1110	1520	1320	6040
Hb (g/dl)	6.9	7.2	7.3	8.9
Plt (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	9.6	4.0	9.2	27.0
CRP (mg/dl)	9.5	2.4	1.2	3.2
RAPA	5120	80	1280	320
ANA	(+)	(-)	(+)	(+)

れた。これらの例の MTX 投与開始時のクレアチニン値はそれぞれ1.7mg/dl, 1.8mg/dlであった。また、4 例中 3 例に抗核抗体が陽性であった。治療では汎血球減少症の 1 例で G-CSF が使用されたが、残る 2 例では MTX 中止のみで改善した。間質性肺炎を発症した 1 例ではステロイドパルス療法が施行された。

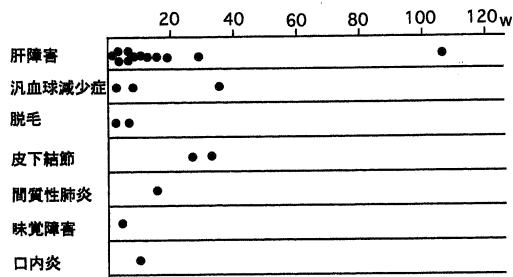


図1 MTX投与から副作用発現までの期間

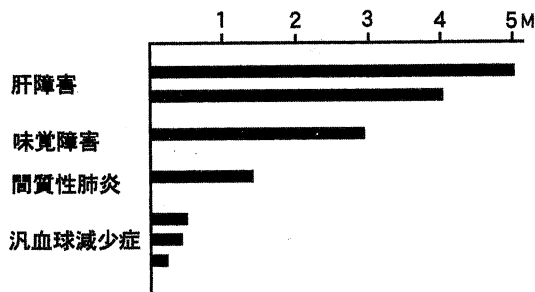


図2 MTX中止例における副作用消失までの期間

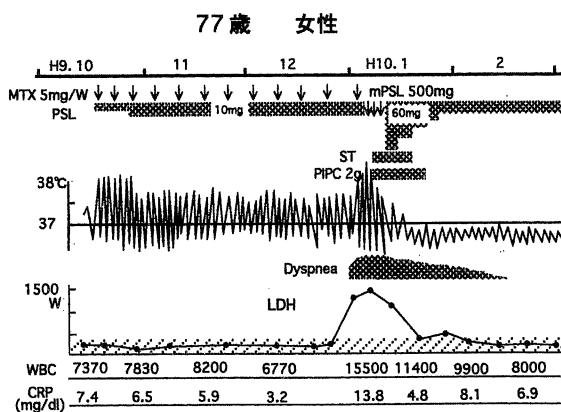


図3 間質性肺炎を発症した症例の経過表

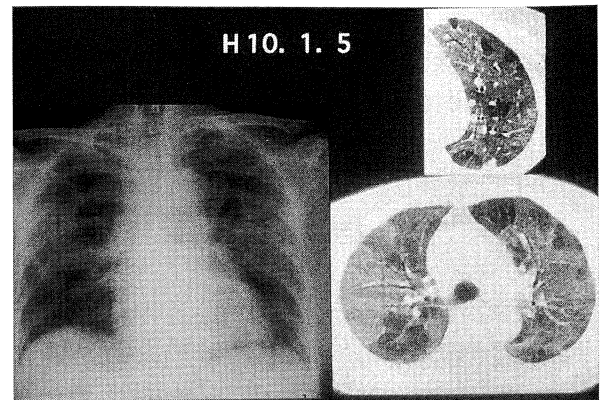


図4 胸部X線、CT

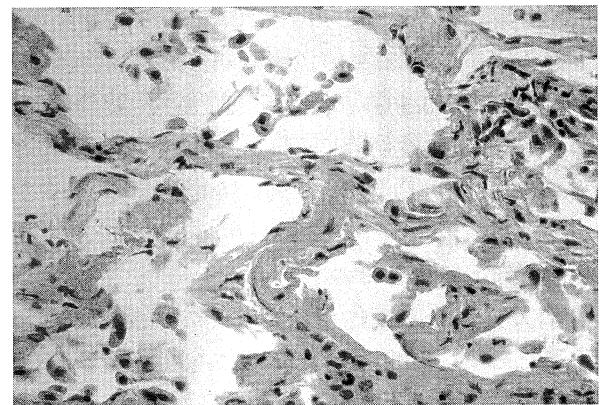


図5 肺病理所見

## 5. 症例

最も重篤な副作用である間質性肺炎の症例を提示した(図3)。

77歳、女性。Stage I, Class2 の RA. 75歳頃から冬期にレイノー現象がみられていた。MTX 5 mg/週を2ヵ月半投与(総投与量60 mg)した後に突然発熱、呼吸困難が出現し胸部X線上間質性陰影がみられた(図4)。経気管支肺生検で胞隔の浮腫性肥厚と肺胞内への肺胞マクロファージの脱落を認めた。胞隔の細胞浸潤は明らかではなかった(図5)。

MTX を中止し、メチルプレドニゾロンのセミパルス療法(500 mg/日、3日間)を施行後プレドニゾロン60 mg/日で後療法を行なった。この後、すみやかに解熱したが呼吸困難は約一ヵ月半続いた。

後に施行したリンパ球刺激試験(DLST)の結果、MTX の刺激指数(S.I.)は201%と陽性であった。

## 考 案

MTX は葉酸の還元酵素である dihydrofolate reductase と結合し、その酵素活性を抑制することにより葉酸代謝を障害する。この結果、DNA, RNA, アミノ酸代謝が阻害され細胞性および液性免疫の抑制<sup>9)</sup>、および抗炎症作用を呈すると考えられている。RA に対する MTX の作用機序はなお十分に明らかにされていないが、抗炎症作用および免疫抑制作用の両者が関与していると考えられている。

1951年、Gubner らは抗癌薬として使われてきた MTX を RA 治療に初めて使用し、その有効性を報告した<sup>4)</sup>。しかし、副作用のためその後はほとんど用いられなかった。1980年代に入って MTX の少量パルス療法が提唱され、その有効性が米国を中心に報告され、1988年 FDA により RA の治療薬として認可された<sup>5)</sup>。

本邦では公式な認可前からリウマチ専門医の間で広く使われおり、リウマチ診療に必須の薬剤であった。しかし、日本人における副作用については十分に明らかにされていない。

本研究では51例中20例(39.2%)に何らかの副作用が認められた。これは従来の本邦の報告<sup>6)</sup>とほぼ一致する結果であり、高率に副作用が出現するため MTX の使用にあたっては十分なインフォームド・コンセントをとる必要がある。副作用の内訳では肝機能障害が12例で、最も高率であった。これらはすべて軽度のトランスアミナーゼの上昇(100K.代以下)であり、MTX を中止されたのは2例のみで、9例ではそのまま継続された。中止された2例では肝機能が正常化するのに4～5カ月かかった。継続された9例の肝機能はその後40～70K.で推移しており重篤な症例はみられなかった。

欧米では肝障害を重要視しており、肝硬変を合併する危険を指摘する報告<sup>7)</sup>もあるが、実際には肝生検で肝硬変と診断される例は少なく<sup>8)</sup>、通常の MTX 少量パルス療法で肝硬変まで進行する例はまれといえる。しかし、通常の血液検査だけでは肝線維化を予測できないため定期的な肝生検を

推奨している文献もみられる<sup>9)</sup>。

汎血球減少症は3例にみられた。本研究での出現率は3/51(5.9%)であり従来の報告<sup>10)</sup>の約1.4%よりもかなり高率であった。この理由は自験例が70歳以上の高齢者であったことや腎機能障害を伴っていた症例があったためと思われる。従来の報告で、腎機能障害、高齢者、低アルブミン血症、多剤の併用が危険因子として報告されている<sup>11)</sup>。これらの因子はいずれも MTX の代謝、排泄を遅延させ、血中濃度を高めると考えられる。このため、危険因子のある RA に MTX を投与する時は5 mg/週未満の極めて少量から開始する必要があると思われる。幸い、自験例では1例が G-CSF の皮下注射、2例が MTX の中止のみで短期間に回復したが、汎血球減少症が遷延すると致命的な感染症を合併することが多いため十分な経過観察が肝要である。

MTX 投与中の皮下結節の増悪が報告<sup>12)</sup>されているが、まれな合併症とされている。本研究の症例では2例認められた。2例とも手指に米粒大から小豆大の結節が多発したが、RA の活動性には影響なかった。1例はそのまま継続されたが、他の1例は併発した肝障害のため中止された。

MTX の最も重篤な副作用として急性間質性肺炎(MTX 肺炎)がある。乾性咳嗽、発熱、呼吸困難とともに著明な低酸素血症を呈することが多い。胸部X線写真ではびまん性間質性陰影および肺胞性浸潤影を認める。組織学的には間質性線維化、プラズマ細胞、リンパ球、組織球の浸潤があり、一部に肉芽腫形成がみられることもある。RA に合併した MTX 肺炎の発症頻度は3～5%といわれている<sup>13,14,15)</sup>。しかし、白血病、固形腫瘍、乾癬では MTX 投与量が大いにもかかわらず、むしろ MTX 肺炎の発症は少ないとされている<sup>16)</sup>。これらより、MTX 肺炎の発症にはなんらかの免疫学的機序が関与していることが示唆されるが詳細は不明である。また、RA 自体による間質性肺炎もみられるため MTX 肺炎との鑑別が問題である。通常、慢性関節リウマチによる間質性肺炎は慢性の経過をとり呼吸器症状は少ないことが多いが、MTX 肺炎は急性の経過で高度な呼吸器症状を伴うことが多い。これらの臨床経過によってほとん

どが鑑別可能である。Schnabelらは気管支肺胞洗浄液中のCD4/CD8比がMTX肺炎ではリウマチ肺に比較して高値になることから鑑別可能として、気管支肺胞洗浄の有用性を報告している<sup>17)</sup>。

また、MTX肺炎を発症するような例はimmuno compromised hostと考えられる場合が多く、常に感染症との鑑別が問題となる。実際、MTX投与中のRA患者に真菌症、サイトメガロウイルス肺炎、カリニ肺炎の合併が報告されている。自験例では喀痰培養は陰性であり、気管支鏡検査も施行されており病原と考えられる微生物は認めなかった。また、antigenemiaによるサイトメガロウイルス抗原も陰性であり、感染症は否定できると思われる。

MTX肺炎の発症機序には主にアレルギー反応が想定されている。この根拠には好酸球数が増加する例が多いことや本症がMTXの投与期間、総投与量とは無関係に発症し、薬剤中止により軽快することが指摘されている。実際、投与期間の報告ではCarrollら<sup>18)</sup>は投与開始後の1年以内におきる例が多いとしているが、3週から48カ月と大きな幅がみられるとの報告<sup>19)</sup>もあり一定しない。このため、MTX投与中は投与期間に拘わらず常に呼吸器症状の出現に注意をする必要があると思われる。しかし、MTXの再投与によっても間質性肺炎の再発がみられなかった例も報告<sup>14)</sup>されており、細胞障害機序の関与も示唆されている。本例のように入院中にも拘わらず、急速に間質性肺炎を発症し重症化する例もみられるためMTXを使用中の患者では注意深いモニタリングが肝要と思われる。

MTX肺炎の危険因子について、MTX投与前に肺病変があるものにMTX肺炎の発症が多いとの報告<sup>13)</sup>もあるが、Carrollらのコントロール試験では肺病変の有無はMTX肺炎の発症頻度と有意に関連性はなかったと報告している<sup>18)</sup>。また、喫煙や血清クレアチニン値との関連もなかった。しかし、最近大曾根らはレイノー現象陽性例、抗核抗体(斑紋型)陽性例にMTX肺炎が多くみられたと報告している<sup>20)</sup>。本例でも平成7年頃からレイノー現象がみれており、抗核抗体も高値陽性であった。今後、さらに症例を蓄積しこれらの所

見が危険因子として有意か否かの検討が必要と思われる。MTX肺炎の多くは本剤中止とステロイド剤により速やかに軽快することが多いが、なかには中止後も呼吸不全が進行して死亡例も報告されている。

MTXは保険診療が認められたことにより、今後日常診療で広く使用されると思われる。その使用頻度に伴ってMTX肺炎のような重篤な副作用も増加することが予想され、リウマチ診療上重要な問題と考えられる。

## 文 献

- 1) Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis : a five year prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 1492-1498.
- 2) 市川陽一, 篠沢妙子, 吉田正ほか. 慢性関節リウマチにおけるメトトレキサート (MTX) およびサラゾスルファピリジン (SASP) 長期投与例の検討. *リウマチ* 1995 ; 35 : 663-670.
- 3) Nesher G, Moore TL. The in vitro effects of methotrexate on peripheral blood mononuclear cells : Modulation by methyl donors and spermidine. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 954-959.
- 4) Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity II : Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci* 1951 ; 221 : 176-182.
- 5) Tugwell P, Bennet K, Bell M et al. Editorials : Methotrexate in rheumatoid arthritis. Feedback on American College of Physicians Guidelines. *Ann Intern Med* 1989 ; 110 : 581-583.
- 6) 篠沢妙子, 赤間秀人, 松下庸次ほか. 慢性関節リウマチ (RA) に対する低用量メトトレキサート (MTX) 療法. *リウマチ* 1990 ; 30 : 172-180.
- 7) Nyfors A, Poulsen H. Liver biopsies from

- psoriatics related to methotrexate therapy. Findings before and after methotrexate therapy in 88 patients : a blind study. *Act Pathol Microbiol Scand [A]* 1976 ; 84 : 262-270.
- 8) Kaplan MM. Methotrexate treatment of chronic cholestatic liver disease : friend or foe ? *Q J Med* 1989 ; 72 : 757-761.
  - 9) Tugwell P, Bennett K, Gent M. Methotrexate in rheumatoid arthritis : Indications, contraindications, efficacy, and safety. *Ann Intern Med* 1987 ; 107 : 358-366.
  - 10) Al-Awadhi A, Dale P, McKendry RJR. Pancytopenia associated with low dose methotrexate therapy : a regional survey. *J Rheumatol* 1993 ; 20 : 1121-1125.
  - 11) Weinblatt ME. Toxicity of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1985 ; 12 : S35-S39.
  - 12) Segal R, Caspi D, Tishler M, et al. Accelerated nodulosis and vasculitis during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988 ; 31 : 1182-1185.
  - 13) Seales G, McKendry RJR. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis : potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. *J Rheumatol* 1987 ; 14 : 1164-1171.
  - 14) Sostman HD, Matthay RA, Putman CE, et al. Methotrexate induced pneumonitis. *Medicine* 1976 ; 55 : 371-388.
  - 15) Eleasser S, Dalquen P, Soler M, et al. Methotrexate induced pneumonitis : appearance four weeks after discontinuation of treatment. *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 140 : 1089-1092.
  - 16) Wall MA, Wohl MEB, Jaffe N, et al. Lung function in adolescents receiving high dose methotrexate. *Pediatrics* 1979 ; 63 : 741-746.
  - 17) Schnabel A, Richter C, Bauerfeind S. Bronchoalveolar lavage cell profile in methotrexate induced pneumonitis. *Thorax* 1997 ; 52 : 377-379.
  - 18) Carroll GJ, Thomas R, Constantin C. Incidence, prevalence and possible risk factors for pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *J Rheumatol* 1994 ; 21 : 51-54.
  - 19) 阿部庸次郎、江口勝美、坪井雅彦ほか. メトトレキサート (MTX) 低用量パルス療法の副作用 (随伴症状) について. *リウマチ* 1996 ; 36 : 514-521.
  - 20) 大曾根康夫、岡野裕、亀田秀人ほか. 慢性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* 1997 ; 37 : 16-23.