慢性関節リウマチのメトトレキサート療法

市川陽一・篠沢妙子・田中広壽・山田秀裕・松下庸次・赤真秀人*

Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis Clinical effects of methotrexate on rheumatoid arthritis have been repeatedly confirmed by double blind controlled trials. Clinical activities definitely improved as early as 3 weeks of treatment. It was also shown that most of the patients resistant to gold, penicillamine or the other disease modifying drugs, responded to this drug. Although mechanisms of action of methotrexate on rheumatoid arthritis has not been clarified yet, both immunosuppressive and anti-inflammatory effects seems to be involved. Rare but severe side effects include bone marrow suppression, pneumonitis and liver fibrosis, while common but mild side effects are gastrointestinal symptoms and stomatitis.

Indication of methotrexate should be restricted only to severe cases, and careful monitoring of patients is essential during methotrexate administration.

Yoichi Ichikawa • Taeko Shinozawa • Hirotooshi Tanaka • Hidehiro Yamada •

Yasutsugu Matsushita • Hideto Akama*

*Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University

key words: methotrexate, rheumatoid arthritis, methotrexate pneumonitis, liver cirrhosis

メトトレキサート(MTX)が慢性関節リウマチに有効なことは、ほぼ確立したといえよう¹⁾。また、その効果も顕著であり、他の遅効性薬剤に抵抗性の症例にも効果が認められることから、今後、わが国でも広く用いられる可能性が強い。そこで、本論文では、MTXの代謝、作用機序について触れるとともに、治療効果とその限界、副作用の問題点などについて、諸家の成績を含めて検討してみたい。

歴 史

はじめ白血病の治療薬として用いられていた MTX は、1951年、Gubner らによって慢性関節リウマチおよび乾癬の治療に試みられ、副作用はあったが、両者に有効なことが報告された²⁾。まず、乾癬に対する有効性が注目され、副作用を避けるため、少量を乾癬の細胞回転に合わせ、週3回、12時間ごとに投与することが行われるようになった³⁾。1972年に至って、乾癬の治療と同じ MTX の少量、間歇投与が慢性関節リウマチに用いられ、その効果が大きく、副作用の少ないことが報告された⁴⁾。1980年代に入ると、慢性関節リウマチに対する MTX 療法がようやく注目を集めるようになってきた^{5,6)}。

化学と代謝

MTX および代謝産物である 7-OH-MTX は、細胞内に能動的に取り込まれ、細胞内にグルタミン酸化合物(polyglutamated form)として集積する^{7,8)}。一方、葉酸(folic acid, F)は、dihydrofolate reductase (DHFR) に

よって還元され、dihydrofolate (FH₂) になり、さらに tetrahydrofolate (FH₄) になる。FH₄ は、DNA 合成に必要なチミジンの合成は不可欠であり、プリン合成にも関与している。MTX は、DHFR と結合して FH₂ の代謝を阻害して⁹⁾、DNA 合成および RNA 合成を阻害する。また、グリシン、メチオニンなどのアミノ酸の合成を阻害する可能性も考えられている¹⁰⁾。

DNA 合成阻害は、少なくとも白血球や表皮細胞の新生、脱落の回転が速い乾癬の治療における MTX の作用機序と考えられる。慢性関節リウマチにおける MTX の作用機序については、なお明らかでない。しかし、Tishler らは、MTX 服用中の患者に、週1回の MTX 投与4～6時間後より、葉酸誘導体で MTX の解毒剤である leucovorin を3日間投与し、これを4週間続けた。その結果、嘔気などの副作用は消失したが、慢性関節リウマチの諸症状は悪化した¹¹⁾。この成績は、少なくとも MTX の治療効果が、葉酸代謝の拮抗作用によることを示している。

癌治療における MTX 不応性の原因として、MTX の細胞内取り込み、グルタミン酸結合、DHFR 濃度の変化などがあげられている。しかし、慢性関節リウマチにおいては、このような点から responder と non-responder をわけることではできなかった。

MTX は、経口的に投与されたとき、30mg/m² 以下の量ではほぼ完全に吸収される。したがって、経口投与でも、注射でもその効果には差がない。MTX はグルタミン酸結合物として、肝で濃縮され、腸肝循環が認められる。排泄は主として腎であり、24時間で90%が排泄さ

* 慶応義塾大学医学部内科学教室

れる¹³⁾。非ステロイド性抗炎症剤は、MTX の腎排泄を低下させるが、臨床的には問題にならない。しかし、同様に MTX の腎排泄を抑制する利尿剤と、NSAID の併用時に汎血球減少症をきたしやすいたことが報告されている^{14,15)}。

作用機序

Weinblatt らは、PHA, Con A, PPD 刺激¹⁶⁾、Olsen ら¹⁷⁾、Anderson ら¹⁸⁾も、PHA, PWM 刺激による³H-チミジン取り込みが MTX 治療によって変化しなかったことを報告している。しかし、Weinblatt らによれば、2年間にわたる MTX 療法後に、Con A および PPD による³H-チミジン取り込みが逆に増加していた¹⁹⁾。これが、MTX そのものの作用か、疾患が軽快したためかは明らかでない。

一方、Johnston らによれば、活動性慢性関節リウマチでは末梢血単核球分画の無刺激時における³H-チミジン取り込みが増加していたが、MTX 投与48時間後には平均60%減少した²⁰⁾。しかし、この³H-チミジン取り込みがマクロファージか、T細胞あるいはB細胞かは不明である。

Weinblatt ら¹⁶⁾、Anderson ら¹⁸⁾は、いずれも、MTX 投与では CD4/CD8 比を含む T細胞サブセットに変化のないことを述べている。一方、Olsen らの検討では、MTX 投与後、NK 細胞が2.4倍に増加していたという¹⁷⁾。この成績は、NK 細胞機能を MTX が *in vitro* で亢進させたという Matheson らの報告²¹⁾と一致する。NK 細胞は、PWM による B細胞分化を抑制することから²²⁾、MTX が NK 細胞の質的、あるいは量的変化を介して作用する可能性も考えられる。また、慢性関節リウマチでは、IL-2 分泌および IL-2 反応性の低下^{23,24)}があるが、MTX は連鎖球菌細胞膜関節炎にみられる脾細胞の IL-2 産生低下を是正することが報告されている²⁵⁾。

Olsen らは、末梢血単核球分画の *in vitro* における IgM-リウマトイド因子(RF)産生が MTX 投与中の患者で著減していることを示した¹⁷⁾。この変化は、最初の MTX 投与の48時間以内に認められたことから、疾患活動性の改善によるものではなく、MTX 自体の作用であり、MTX の比較的速く認められる治療効果も免疫抑制作用によるとしている。

MTX 治療中の血清リウマトイド因子の力価に関しては、12例の cross-over 試験で14週後に有意差がなかったとする Anderson らの報告¹⁸⁾があり、Weinstein も、平均42カ月経過をみた13例で有意の変化を認めなかったとしている²⁶⁾。しかし、Olsen らによれば、血清中の IgM-RF は2カ月目は変化なかったが、長期投与後には有意に低下していた¹⁷⁾。また、Williams らの二重盲検

対照試験における多数例の検討によれば、18週後、偽薬群の力価が変わらなかったのに対し、MTX 群では低下し、両群間で有意差を認めた²⁷⁾。また、力価の2管以上の変化をみると、44例の MTX 群では上昇がなく、40%の症例で低下していたのに対し、47例の偽薬群では上昇を15%に認めたのみであった²⁷⁾。

また、Anderson らは、MTX 投与14週後に、血清 IgG, IgM, IgA の有意の減少を認めている¹⁸⁾。Olsen らも、IgM 濃度が DMARD 非投与群とくらべて低かったとしている¹⁷⁾。

これらの成績は、MTX 少量投与時の作用機序が必ずしも抗炎症作用のみでなく、免疫抑制作用も関与していることを示唆する。

一方、MTX の抗炎症作用に関しては、動物実験で、アジュバント関節炎²⁸⁾、連鎖球菌細胞膜関節炎²⁵⁾の炎症と関節破壊を防止することが知られている。しかし、MTX は、シクロオキシゲナーゼあるいはリポキシゲナーゼを阻害しない²⁸⁾。慢性関節リウマチの関節液中に LT-B₄²⁹⁾ および C_{5a}³⁰⁾ の増加していることが知られているが、Suarez らは、マウスの背中に作製した air pouch に LT-B₄ あるいは C_{5a} を注入し、3時間後の白血球数を測定した³¹⁾。ヒトにおける 9mg/週に相当する³²⁾ 0.25mg/kg の MTX を投与したところ、白血球増多は有意に減少した。

また、Walsdorfer らは、乾癬の患者において、Boyden chamber を用いて C_{5a}, FMLP の化学走性を検討したところ、MTX の 20mg 投与により2日間にわたり、多核白血球の遊走を50%以上抑制し、その効果はその後5日間で徐々に減弱した³³⁾。

これらの成績は、MTX が抗炎症作用を有していることを示しているといえよう。

一方、Tishler らは、MTX 服用中の患者に葉酸誘導体で MTX 拮抗剤である leucovorin を4週間投与したところ、臨床症状は増悪し、leucovorin 投与の中止によって改善したという¹¹⁾。すなわち、MTX の主な抗リウマチ作用が免疫抑制作用であれ、あるいは抗炎症作用であれ、MTX 少量投与の作用機序は葉酸拮抗薬としての作用であることを示している。

短期効果

教室の篠沢らは、18例に MTX を5ないし15mg/週、平均46週間投与した³⁴⁾。3例が副作用で、2例が無効のため中止したが、その他の症例では著効を認めたものが多かった。図1はランスバリー関節点数の推移を示したものであるが、4週後にすでに有意の改善が認められ、その効果が長期にわたって持続した。また、個々の臨床症状の改善に加え、赤沈、CRP、IgG、リウマトイド因子の有意な低下が認められた³⁴⁾。

図1 メトトレキサート療法によるランスバリー関節点数の推移³⁴⁾

現在までにプラセボを対照薬とした二重盲検対照試験は、四つ報告されている。

Thompson らは、金療法、およびペニシラミンに抵抗性の RA48例を対象に、MTX 10mg、および 25mg の週 1 回筋注をプラセボの筋注と比較した³⁵⁾。6 週後、10mg、25mg 群ともに有意に改善し、12 週後もこの改善は持続した。10mg、20mg 投与群の間には効果に差を認めなかったが、副作用は減量により軽減した。ほとんどの臨床的指標で改善していたが、50%以上の改善をみた症例数の割合は約半数で、金注射療法や経口金剤³⁶⁾の 5 カ月後の成績に劣らなかった。

Williams らは、多施設協同研究により、189人の RA で、18週間の効果をプラセボとの二重盲検対照試験で比較した²⁷⁾。MTX は 2.5mg を 3 回、12時間ごとに経口投与し、6 週後十分な効果が得られなければ 5 mg、3 回に増量した。その結果、関節の疼痛、圧痛、腫脹、皮下結節、患者の総合的評価、医師の総合的評価はいずれも有意に改善した。検査所見でも、赤沈亢進、貧血、リウマトイド因子が有意の改善を示した。治療効果は、6 週後には明らかになったが、18 週後にはさらに改善した。

Weinblatt らは、28例の RA で、12 週の cross-over により¹⁶⁾、Anderson らは¹⁸⁾、12例の金療法およびペニシラミンに抵抗性の RA で 13 週の cross-over による二重盲検対照試験を行った。その結果、両試験とも、臨床的諸指標において有意の改善を認めている。

MTX の効果を他の薬剤と比較した二重盲検対照試験には、MTX 10mg/週とアザチオプリン 100mg/日を比較したものがある³⁷⁾。治療効果発現は MTX で速やかであり、6 カ月後の治療効果も MTX でやや高い傾向はあるものの、両者でほとんどかわらなかった。また、副作用による中止も、両群とも 10%前後であった。

一方、Suarez-Almazor らは、MTX 10mg 筋注/週、と sodium aurothiomalate (Myochrysin®) 50mg筋注/週を 26 週間、二重盲検対照試験で比較した。その結果、

臨床的效果は両群で差がなかったが、副作用は金療法が 2 倍以上であり、脱落、中止例も MTX 群の 10%に対し、金療法群では 35%と多かった³⁸⁾。

MTX の治療効果発現の時期については、他の DMA-RD にくらべて早く、3～8 週とされている^{16,18,27,35,37)}。また、その効果は 6～12 カ月の最大になる^{19,26,37,39)}。しかし、Weinstein らの検討で、11 カ月後にくらべて 42 カ月後の成績が有意に改善していたことは、MTX の効果が長期にわたって増加する可能性も否定できない。

一方、MTX 中止後の諸症状の増悪は比較的速やかであり、プラセボに変換後 4 週以内に全例で増悪を認めている^{18,40)}。また、MTX 拮抗剤である leucovorin を投与したところ、4 週後に明らかな臨床症状増悪があったという¹¹⁾。有効例には HLA-DR2 を呈する例が多い傾向が指摘されたが¹⁶⁾、Kremer らは、MTX の有効性および副作用に関し、HLA の表現型との関連は認められなかったという⁴¹⁾。

最近、Segal らによって、MTX 投与中の慢性関節リウマチ 3 例において、臨床的活動性は著明に改善しているにもかかわらず、おのおの 3、5 カ月、および 4 年後に、著明な皮下結節の出現を認め、さらに 2 例で皮膚血管炎、1 例でレイノー現象を合併したことが報告された⁴²⁾。臨床的に注意すべき現象であるが、同時に MTX の関節症状と全身的症状に対する作用の解離を示すものとも考えられ、慢性関節リウマチの病態と MTX の作用機序の面からも興味ぶかい。

長期効果

長期投与の効果についても、いくつかの検討が行われている。

Kremer らは、25例に平均 53 カ月間の投与を行ったところ、29 カ月後に認められた⁴¹⁾臨床的諸指標の改善は持続した³⁹⁾。この間、プレドニソン投与量は 7.1mg/日より 1.9 mg に減量することができたが、MTX 投与量は平均 12.4mg より 14.6mg/週への増量が必要であった。注意すべきは、慢性関節リウマチの活動性が抑制されたにもかかわらず、この間機能障害度 (class) が、平均 2.0 より 2.3 と有意に増加したことである。おそらく 4 年間にわたって徐々に進行した関節病変によるものと推定される。

また、Weinstein らは、21例でスタートし、15例は平均 42 カ月間投与したが、この間治療効果は持続し、3 例は完全寛解したという²⁶⁾。

Weinblatt らも、26例中 16例は平均 36 カ月間服薬をつづけ、明らかな治療効果を認めている¹⁹⁾。すなわち、治療効果の減弱、いわゆるエスケープ現象はないといえよう。

X線写真による骨関節病変の進行をみた報告として、

表1 メトトレキサートの副作用*

	副作用症例(%)	中止症例(%)
1. 胃腸障害	24	2.8
2. 肝酵素上昇	18	6.9
3. 口内炎	11	1.7
4. 頭痛, めまい	7	0
5. 白血球減少	6	2.1
6. 脱毛	3	0
7. 血小板減少	3	1.0
8. 皮疹	2	0.3
9. 感染	2	0
10. 皮下結節増悪	1	0
11. 間質性肺炎	0.3	0.3

*文献16, 18, 19, 26, 27, 35, 37, 38, 41の計290症例に認められた副作用を集計した。

Nordstrom らは, retrospective な検討であるが, MTX 開始前の約30カ月間の骨びらん, および関節裂隙の変化と MTX 投与中の30カ月の変化を比較したところ, 両者間にはまったく差がなかった⁴³⁾。

Hamdy らは, アザチオプリンとの比較試験で, 手指関節のX線写真を検討している⁴⁷⁾。治療開始前と比較して, MTX 群において進行の遅い傾向はあったが, 24および52カ月後には両群において関節病変の進行が認められた。

Kremer らの研究では, 1人の放射線科医がオープンで読影した結果では, MTX 開始24カ月間は関節病変の進行はなく, むしろ改善した症例もあったが⁴¹⁾, 開始後36から60カ月では悪化した例が少なくなかったという³⁹⁾。

一方, Weinblatt らの検討では, 14人の患者で投与28～42カ月間の変化をみたところ, 6人で悪化, 3人が不変, 5人で関節裂隙の狭小は進行したが, 骨びらんの明らかな改善が認められた¹⁹⁾。また, これら改善を示した5人のうち3人は臨床的活動性をもっとも改善した症例であった。

結局, 現在までにプラセボとの対照試験により, X線写真上の変化を比較した研究はなく, MTX がX線写真上の関節病変の進行を抑制するか否かは, なお今後に残された問題であろう。

副作用

MTX の副作用として, 慢性関節リウマチに低用量 MTX を用いた報告^{16, 18, 19, 26, 27, 35, 37, 38, 41)}を集計して, 表1に示した。

消化器症状としては, 嘔気, 嘔吐, 胃部不快感, 下痢などが24%に認められ, 2.8%で MTX を中止せざるをえなかった。週1回の経口投与を行っていた場合は, 12

時間ごと3回の分割投与とし, 制酸剤などの併用を行う。さらに, 筋注に変えることも消化器症状軽減に効果がある。

GOT, GPT など, 肝酵素の上昇は100単位以下のことが多いが, 18%に認められた。しかし, 長期間の観察中, 半数以上の症例に認められたとの報告もある⁴⁴⁾。一過性で, 一次的減量, あるいは特に処置することなく正常化することも多い。しかし, もっとも問題になる副作用の一つとして, 肝硬変症がある。

Nyfors らは, 乾癬の MTX 療法において, 20%が肝線維症をきたし, 10%に肝硬変症を認めた⁴⁵⁾。また, 慢性関節リウマチにおいても肝線維症をきたしたことが報告されている⁴⁶⁾。

Bjorkman らは, 平均3.9年間 MTX 療法を行った26症例で検討したところ, 光学顕微鏡では軽度の線維症を4例に認めたのみであった。しかし, 電子顕微鏡による検索では, 全例に Disse 腔のコラーゲン沈着, 肝細胞リソゾームの変化を認めている⁴⁷⁾。肝線維症をきたす機序については, 明らかではないが, MTX のポリグルタミン代謝産物が肝細胞に蓄積し, 葉酸欠乏をきたすのが一因と考えられている⁴⁸⁾。また, 過量のアルコール摂取, 肥満, 糖尿病が誘因となるとされている。幸いなことに, 慢性関節リウマチにおける肝障害は, 乾癬におけるより軽症である。すなわち, 乾癬においては20%前後に肝線維症, 10%前後に肝硬変症を認めるのに対し, 慢性関節リウマチでは0～35%に肝線維症を認めているが, 肝硬変症はなかった⁴⁸⁾。しかし, 乾癬の症例は, 以前に MTX の連日投与を受けていた可能性も否定できない。Warin らの乾癬における prospective study によれば, 平均30カ月間投与後25例中2例で軽度の線維症を認めたのみであったという⁴⁹⁾。

Aponte らは, 慢性関節リウマチ患者に5～10mg/週を10年間以上投与し, 総投与量4,950mg～10,230mgの21症例で肝生検を行ったが, 5例で軽度の線維症(grade III A⁵⁰⁾)を認めたのみであった。これらの5例において, 数年後に肝生検を繰り返したところ, 肝線維症の進行はなかったが, 2例で門脈領域, 小葉間組織の炎症が認められた(grade III B)という⁵¹⁾。これらの成績から, Aponte は, 肝機能検査で GOT, GPT が正常の2倍, GGTP が1.5倍以上の値を2週間間隔で2回認めれば, 肝生検を行い, III A であれば生検を繰り返し, III B であれば投与を中止することをすすめている。

結局, MTX の低用量を毎週投与する場合は, 肝硬変に至る症例はむしろまれといえよう。しかし, さらに, 投与期間, 総投与量が増加すれば, 肝硬変症を呈する症例の出現する可能性も否定できない。また, 通常の肝機能検査では, 肝線維症を予測できないことから, 3年に1回, あるいは総投与量1.5g (7.5mg/週で3.8年)

の肝生検を奨める研究者もある⁶⁶⁾。

いずれにしても、十分注意して経過を観察する必要のあることはいうまでもない。

MTX の重篤な副作用として、間質性肺炎がある。

St Clair らは、MTX 療法を行った慢性関節リウマチ患者95例中3例に間質性肺炎を認めた⁵²⁾。しかし、表1にあげた prospective study を集計すると、290 例中1例(0.3%)とむしろまれな副作用といえよう。また、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認められる。すなわち、過敏性反応の関与を示唆する所見が認められる^{1,53,54,55)}。臨床的には、乾性咳嗽、発熱、全身倦怠感、呼吸困難を訴え、著明な低酸素血症を呈する^{52,54,55)}。理学的には両下肺野で小水泡音を聴取することが多い。胸部X線写真では、両下肺野に強い、びまん性間質性病変および肺胞性浸潤影を認める。MTX の中止とステロイド投与によって回復することが多い。ステロイドを投与せずに改善した症例も知られているが、ステロイド大量投与が速やかな回復をもたらしたとする報告が多い。低酸素血症が強ければ、酸素吸入が必要となることはいうまでもない。慢性関節リウマチに伴う肺線維症などの肺病変を有する場合の MTX 使用については、異なった意見があるが¹⁾、もし使用する場合でも軽症のものに限り、また十分注意して経過を観察する必要がある。

骨髄抑制に関しては、白血球減少症が6%、血小板減少症が3%に認められる。白血球減少は重篤なものではなく、MTX の減量あるいは一時中止によって回復することが多い。

MTX が催奇形性を有することは明らかである^{1,56,57)}。したがって、Furst らは、妊娠の可能性のある患者には禁忌であり、やむをえない場合は厳重な避妊が必要であるとしている。また、中止後6カ月を経れば催奇形性は消失するとしている¹⁾。

発癌性については、いくつかの症例報告があるが⁵⁸⁾、多数例の検討ではむしろ否定的である^{59~62)}。Nyfors らは、248例の乾癬に平均3年間 MTX を用い、5例に内臓癌を認めたが、この頻度は対照と差がなかった^{59,61)}。

併用薬で問題となるのは、プロベネシッド、サリチル酸剤、NSAID、利尿剤の併用による MTX の腎排泄低下による副作用の増大である^{63,64)}。

投与方法

諸外国の報告をみると、投与量は 7.5mg/週^{16,19,26,27)}から15mg/週^{18,26,39)}がもっとも多い。この量を週1回、筋注するか^{18,35,38)}、3分割して毎週12時間ごとに3回経口投与している^{16,19,26,27)}報告が多いが、週1回経口投与³⁹⁾もある。

諸外国の投与量は、上述のごとく 10mg/週前後である。しかし、体格の相違を考えれば、わが国における投与量はさらに少なくともよいことが予想される。教室では、7.5mg/週で十分な効果を認めた場合、5mg/週に減量を試み、9例中6例で減量が可能であった。逆に、7.5mg/週で十分な効果が得られず、15mg/週に増量して諸症状の改善した1例があった³⁴⁾。

Shiroky らは、MTX で著効を認める症例が50%前後であり、完全寛解はまれなことから、大量の MTX (500mg/m²)を点滴静注し、24時間後より leucovorin を 50mg/m² を6時間ごとに4回経口投与した。これを2週間ごとに4回繰り返した⁶⁵⁾。その結果、低用量 MTX 抵抗性症例を含む5例全例で関節腫脹、疼痛、朝のこわばりが、いずれも50%以上の改善を示し、特に副作用はなかったという。今後、検討されるべき投与方法であろう。

適応と禁忌

MTX を慢性関節リウマチ治療のどこに位置づけるかは、重要な問題である。前述のごとく、MTX を他の DMARD と比較した成績は、金療法³⁸⁾とアザチオプリン³⁷⁾のみであるが、効果は両研究とも MTX がすぐれている傾向があり、副作用の頻度も金製剤よりは少なく、アザチオプリンとは同等であった。

最近、米国の FDA が MTX を慢性関節リウマチの治療薬として承認したことが報じられているが⁶⁷⁾、わが国ではいまだ認められていないのはいうまでもない。したがって、すでに確立している金製剤、ペニシラミン、ブシラミン、ロベンザリットなどの DMARD で効果の得られない重症症例に、慎重に投与するのが原則である。しかし、MTX が重症例にも著効を呈することから、将来はさらに早い段階から選択される可能性もあろう。いずれにせよ、今後慎重に、長期投与時の、あるいはまれな副作用などについての経験を積む必要がある。

禁忌ないし慎重に投与する必要のある症例として、腎機能低下のある症例、肝疾患、肝機能障害を有する症例、あるいは大量のアルコールを摂取する症例、肺線維症などにより肺機能低下のある症例、白血球減少、血小板減少の症例、感染症の合併などをあげることができる。また、肝、腎機能の低下を伴いやすい老人に対する投与は、特に慎重に行う必要がある。

副作用に対し、初期には2週間ごと、その後は4週間ごとに末梢血、肝機能、血清クレアチニン、検尿などの測定が必要である。肝硬変症に関しては、Tugwell らは、3年ごとあるいは総量 1.5g (7.5mg/週で3.8年) などの肝生検を奨めている⁶⁶⁾。

おわりに

MTX は慢性関節リウマチの治療に重要な位置を占めるものと期待されている。確かに、重症例に著効を呈することが少なくなく、比較的早期より効果の認められる特徴を有する。したがって、近い将来、慢性関節リウマチの治療に広く用いられる可能性があることから、ここでその効果と副作用を中心にまとめてみた。さらに、本剤の作用機序は、たんなる免疫抑制作用とはいえず、この点を解明することは、慢性関節リウマチの発症機序を考えるうえからも興味ぶかい。

最後に、本剤に関する臨床的ならびに基礎的研究の発展と慢性関節リウマチ患者治療への貢献を期待して筆を置きたい。

文 献

- 1) Furst, D.E., Kremer, J.M.: Methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 31: 305-314, 1988.
- 2) Gubner, R., August, S., Ginsberg, V.: Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am. J. Med. Sci.* 22: 176-182, 1951.
- 3) Weinstein, G.D.: Methotrexate. *Ann. Intern. Med.* 86: 199-204, 1977.
- 4) Hoffmeister, R.T.: Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis(abstract). *Arthritis Rheum. (suppl.)* 15: S 114, 1972.
- 5) Wilke, W.S., Calabrese, L.H., Sherbel, A.L.: Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: pilot study. *Cleve. Clin. Q.* 47: 305-309, 1980.
- 6) Steinsson, K., Weinstein, A., Korn, J., Abeles, M.: Low dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 9: 860-866, 1982.
- 7) Baugh, C.M., Kramdieck, C.L., Nair, M.G.: Polyglutamyglutamyl derivatives of methotrexate. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 52: 27-34, 1973.
- 8) Galvin, J.: Evidence for the cytotoxic activity of polyglutamate derivatives of methotrexate. *Mol. Pharmacol.* 17: 105-110, 1980.
- 9) Allegia, C.J., Fine, R.L., Drake, J.C., Chabner, B.A.: Enhanced inhibition of thymidylate synthase by methotrexate polyglutamates. *J. Biol. Chem.* 260: 9720-9726, 1986.
- 10) Jolivet, J., Cowan, K.H., Curt, G.A., Clendeninn, N.J., Chabner, B.A.: The pharmacology and clinical use of methotrexate. *N. Engl. J. Med.* 309: 1094-1114, 1983.
- 11) Tishler, M., Caspi, D., Jishel, B., Yaron, M.: The effects of leukovorin (folinic acid) on methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 31: 906-908, 1988.
- 12) Rodenhuis, S., Kremer, J.M., Bertino, J.R.: Increase of dihydrofolate reductase in peripheral blood lymphocytes of rheumatoid arthritis patients treated with low-dose oral methotrexate. *Arthritis Rheum.* 30: 369-374, 1987.
- 13) Bleyer, W.A.: Methotrexate: clinical pharmacology, current status and therapeutic guidelines. *Cancer Treatment Reviews* 4: 87, 1977.
- 14) Healey, L.A.: The current status of methotrexate use in rheumatic diseases. *Bull. Rheum. Dis.* 36(4): 1-10, 1986.
- 15) Mackinnin, S.K., Starkebaum, G., Willkens, R.F.: Pancytopenia associated with low dose pulse methotrexate in the treatment associated with low dose pulse methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 15: 119-126, 1985.
- 16) Weinblatt, M.E., Coblyn, J.S., Fox, D.A., Fraser, P.A., Holdsworth, D.E., Glass, D.N., Trentham, D.E.: Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 312: 818-822, 1985.
- 17) Olsen, N.J., Callahan, L.F., Pincus, T.: Immunologic studies of rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum.* 30: 481-488, 1987.
- 18) Anderson, P.A., West, S.G., O'Dell, J.R., Via, C.S., Claypool, R.G., Kotzin, B.L.: Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis: chemical and immunological effects in a randomized double-blind study. *Ann. Intern. Med.* 103: 489-496, 1985.
- 19) Weinblatt, M.E., Trentham, D.E., Fraser, P.A., Holdsworth, D.E., Falchuk, K.R., Weissman, B.N., Coblyn, J.S.: Long-term prospective trial of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 31: 167-175, 1988.
- 20) Johnston, C.A., Russel, A.S., Kovithavongs, T., Dasgupta, M.: Measures of immunologic and inflammatory responses *in vitro* in rheumatoid patients treated with methotrexate. *J. Rheum.* 13: 294-296, 1986.
- 21) Matheson, D.S., Green, B., Goar, D.I.: The influence of methotrexate and thymidine on the human natural killer cell function *in vitro*. *J. Immunol.* 131: 1619-1621, 1983.
- 22) Arai, S., Yamamoto, H., Ito, K., Kumagai, K.: Suppressive effect of human natural killer cells on pokeweed mitogen-induced B cell differentiation. *J. Immunol.* 131: 651-657, 1983.
- 23) Miyasaka, N., Nakamura, T., Russell, I.J., Talal, N.: Interleukin 2 deficiencies in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 31: 109-117, 1984.
- 24) Combe, B., Pope, R.M., Fischbach, M., Darnell, B., Baron, S., Talal, N.: Interleukin 2 in rheumatoid arthritis: production of and response to interleukin 2 in rheumatoid synovial fluid, synovial tissue and peripheral blood. *Clin. Exp. Immunol.* 59: 520-528, 1985.
- 25) Ridge, S.C., Rath, N., Galivan, J., Zabriske, J., Oronsky, A.L.: Studies on the effect of D-

- penicillamine, gold thioglucose and methotrexate on streptococcal cell wall arthritis. *J. Rheumatol.* 13: 895-898, 1986.
- 26) Weinstein, A., Marlowe, S., Korn, J., Farouhar, F.: Low-dose methotrexate treatment of rheumatoid arthritis. Long-term observations. *Am. J. Med.* 79: 331-337, 1985.
 - 27) Williams, G.J., Willkens, R.F., Samuelson, C.O. Jr., Alarcon, G.S., Guttadauria, M., Yarboro, C., Polisson, R.P., Weiner, S.R., Luggen, M.E., Billingsley, L.M., Dahl, S.L., Egger, M.J., Reading, J.C., Ward, J.R.: Comparison of low-dose oral pulse metotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 28: 721-730, 1985.
 - 28) Welles, W., Silkworth, J., Oronsky, A.L., Kerwar, S.S., Galivan, J.: Studies on the effect of low dose methotrexate on rat adjuvant arthritis. *J. Rheumatol.* 12: 904-908, 1985.
 - 29) Klickstein, L.B., Shapleigh, C., Goetzl, E.J.: Lipoxygenation of arachidonic acid as a source of polymorphonuclear leukocyte chemotactic factors in synovial fluid and tissue in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *J. Clin. Invest.* 66: 1166-1170, 1980.
 - 30) Ward, P.A., Zvaifler, N.J.: Complement-derived leukotactic factors in inflammatory synovial fluids of humans. *J. Clin. Invest.* 50: 606, 1971.
 - 31) Suarez, C.R., Pickett, W.C., Vell, D.H., McClintock, D.K., Oronsky, A.L., Kerwar, S.S.: Effect of low dose methotrexate on neutrophil chemotaxis induced by leukotriene B₄ and complement C5a. *J. Rheumatol.* 14: 9-11, 1987.
 - 32) Freireich, E.J., Gehan, E.A., Rall, D.P., Schmidt, L.H., Skipper, H.E.: Quantitative comparison of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man. *Cancer Chem. Repts.* 50: 219-228, 1966.
 - 33) Walsdorfer, V., Christophers, E., Shroder, J.M.: Methotrexate inhibits polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 108: 451-456, 1983.
 - 34) 篠沢妙子, 赤真秀人, 松下庸次, 田中広壽, 山田秀裕, 川合眞一, 鈴木康夫, 市川陽一: 慢性関節リウマチにおける低用量メトトレキセート療法の臨床的活動性および関節病変の進行に及ぼす影響. 第32回日本リウマチ学会総会, 1988.
 - 35) Thompson, R.N., Watts, C., Edelman, J., Esdaile, J., Russell, A.S.: A controlled two-centre trial of parenteral methotrexate therapy for refractory rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 11: 760-763, 1984.
 - 36) Ward, J.R., Williams, H.J., Boyce, E., Egger, M.J., Reading, J.C., Samuelson, C.D. Jr.: Comparison of auranofin, gold sodium thiomalate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Am. J. Med.* 75 (suppl. 6A): 133-137, 1983.
 - 37) Hamdy, H., McKendry, R.J.R., Mierins, E., Liver, J.A.: Low-dose methotrexate compared with azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis. A twenty-four-week controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 30: 361-368, 1987.
 - 38) Suarez-Almazor, M.E., Fitzgerald, A., Grace, M., Russell, A.S.: A randomized controlled trial of parenteral methotrexate compared with sodium aurothiomalate (Myochrysine®) in the treatment of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 15: 753-756, 1988.
 - 39) Kremer, J.M., Lee, J.K.: A long-term prospective study of the use of methotrexate in rheumatoid arthritis. Update after a mean of fifty-three months. *Arthritis Rheum.* 31: 577-584, 1988.
 - 40) Kremer, J.M., Rynes, R.I., Bartholomew, L.E.: Severe flare of rheumatoid arthritis after discontinuation of long-term methotrexate therapy. Double-blind study. *Am. J. Med.* 82: 781-786, 1987.
 - 41) Kremer, J.M., Lee, J.K.: The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 29: 822-831, 1986.
 - 42) Segal, R., Caspi, D., Tishler, M., Fishel, B., Yaron, M.: Accelerated nodulosis and vasculitis during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 31: 1182-1185, 1988.
 - 43) Nordstrom, D.M., West S.G., Andersen, P.A., Sharp, J.T.: Pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. A controlled prospective roentgenographic study. *Ann. Intern. Medicine* 107: 797-801, 1987.
 - 44) Leonard, P.A., Clegg, D.O., Carson, C.C., Cannon, G.W., Egger, M.J., Ward, J.R.: Low dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis: an 8-year experience with hepatotoxicity. *Clin. Rheumatol.* 6: 575-582, 1987.
 - 45) Nyfors, A., Poulsen, H.: Liver biopsies from psoriatics related to methotrexate therapy. 2. Findings before and after methotrexate therapy in 88 patients: a blind study. *Act. Pathol. Microbiol. Scand. (A)* 84: 262-270, 1976.
 - 46) Tolman, K.G., Clegg, D.O., Lee, R.H., Ward, J.R.: Methotrexate and the liver. *J. Rheumatol.* 12(suppl. 12): 29-34, 1985.
 - 47) Bjorkman, D.J., Hammond, E.H., Lee, R.G., Clegg, D.O., Tolman, K.G.: Hepatic ultrastructure after methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 31: 1465-1472, 1988.
 - 48) Kevat, S., Ahern, M., Hall, P.: Hepatotoxicity of methotrexate in rheumatic diseases. *Med. Toxicol.* 3: 197-208, 1988.
 - 49) Warin, A.P., Landells, J.W., Levene, G.M., Baker, H.: A prospective study of the effects of weekly oral methotrexate on liver biopsy. Findings in severe psoriasis. *Br. J. Dermatol.*

- 93: 321-327, 1975.
- 50) Roenigk, H.H., Auerbach, R., Maibach, H.I., Weinstein, G.D.: Methotrexate guidelines: revised. *J. Am. Acad. Dermatol.* 6: 145-155, 1982.
 - 51) Aponte, J., Petrelli, M.: Histopathologic findings in the liver of rheumatoid arthritis patients treated with long-term bolus methotrexate. *Arthritis Rheum.* 31: 1457-1464, 1988.
 - 52) St Clair, E.W., Rice, J.R., Snyderman, R.: Pneumonitis complicating low-dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arch. Intern. Med.* 145: 2035-2038, 1985.
 - 53) Sostman, D.H., Mathay, R.A., Putnam, C.E., Walker-Smith, G.J.: Methotrexate-induced pneumonitis. *Medicine* 55: 371-388, 1976.
 - 54) Cannon, G.W., Ward, J.R., Clegg, D.O., Samuelson, C.O. Jr., Abbot, T.M.: Acute lung disease associated with low-dose pulse methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 26: 1269-1274, 1983.
 - 55) Engelbrecht, J.A., Calhoon, S.L., Scherrer J.J.: Methotrexate pneumonitis after low-dose therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 26: 1275-1278, 1983.
 - 56) Li, J.C., Kaminskas, E.: Accumulation of DNA strand breaks and methotrexate cytotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 5694-5698, 1984.
 - 57) Lindskov, R., Wulf, H.C., Wantzin, G.L., Niebuhr, E.: Sister chromatid exchange in patients treated with methotrexate for psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 82: 458-459, 1984.
 - 58) Colburn, K.K., Cao, J.D.: Thymoma associated with rheumatoid arthritis in a patient taking methotrexate. *J. Rheumatol.* 13: 437-439, 1986.
 - 59) Nyfors, A., Jensen, H.: Frequency of malignant neoplasms in 248 long-term methotrexate-treated psoriatics. *Dermatologica* 167: 250-251, 1983.
 - 60) Bailin, P.L., Tindall, J.P., Roenigk, H.H., Hohan, M.D.: Is methotrexate therapy for psoriasis carcinogenic? A modified retrospective-prospective analysis. *JAMA* 232: 359-362, 1975.
 - 61) Nyfors, A.: Benefits and adverse drug experiences during long-term methotrexate treatment of 248 psoriatics. *Danish Med. Bulletin* 25: 208-211, 1978.
 - 62) Stern, R.S., Zeirler, S., Parresh, J.A.: Methotrexate used for psoriasis and the risk of non-cutaneous or cutaneous malignancy. *Cancer* 50: 869-872, 1982.
 - 63) Shen, D.D., Azarnoff, D.L.: Clinical pharmacokinetics of methotrexate. *Clin. Pharmacokinet.* 3: 1-3, 1978.
 - 64) Thyss, A., Milano, G., Kubar, J. et al.: Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between methotrexate and ketoprofen. *Lancet* 1: 256-258, 1986.
 - 65) Shiroky, J., Allegra, C., Inghirami, G., Chabner, B., Yarboro, C., Klippel, J.H.: High dose intravenous methotrexate with leucovorin rescue in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 15: 251-255, 1988.
 - 66) Tugwell, P., Bennett, K., Gent, M.: Methotrexate in rheumatoid arthritis. Indications, contraindications, efficacy, and safety. *Ann. Int. Med.* 107: 358-366, 1987.
 - 67) News Week. March 20, p.47, 1989.