

トピックス

III. 新しい治療法の考え方

2. 抗リウマチ薬：メトトレキサートを中心に

江口 勝美

要 旨

メトトレキサートはRAに対して他の抗リウマチ薬と比較して速やかに効果が発現し、有効性も優れており、長期間に亘り投与を継続できることが特徴である。これらの理由から、炎症が激しく、関節破壊が進行することが予想される症例では第一選択薬として積極的に使用される薬剤である。また、本剤は抗リウマチ薬同士の併用療法においても中核となって用いられている。しかし、本剤の副作用の頻度は少なくなく、時に重篤な副作用を来たすことがあるため、使用にあたって副作用の予防、早期発見、早期対策が肝要である。

〔日内会誌 89：2138～2145, 2000〕

Key words：抗リウマチ薬，メトトレキサート，慢性関節リウマチ，免疫抑制薬

はじめに

慢性関節リウマチ（RA）は通常慢性に経過する原因不明の多発性関節炎で、しばしば再燃と寛解とを繰り返しながら進行する疾患である。軽症例から関節破壊の高度の症例、関節外症状の著しい症例など幅広い疾患といえる。RAの主病巣は滑膜組織であり、その炎症の結果、軟骨及び骨が破壊され、関節は変形や拘縮を来し、日常生活が著しく障害される。

RAの主たる薬物療法は非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）と副腎皮質ステロイド剤である。疾患修飾性抗リウマチ薬は免疫調節剤と免疫抑制剤からなる。

最近、新しい免疫抑制剤であるレフルノミドや生物学的製剤であるキメラ型抗TNF- α モノクローナル抗体（Infliximab/Remicade）や可

溶性TNF受容体・Fc融合蛋白（Etanercept/Enbrel）が開発され、抗リウマチ薬の使用の考え方が大きく変わりつつある。抗リウマチ薬の中でメトトレキサート（MTX）はRAに対して有効で、5年継続投与率が最も高く、さらにMTXに対して効果不充份例に生物学的製剤を併用することにより、高い有効率が得られるようになってきている。この理由から、RAを早期に積極的に治療することにより、骨・関節の破壊性病変を予防・阻止することが、もはや夢でなくなっている。本稿では抗リウマチ薬を簡単に列挙し、抗リウマチ薬の中核となっているMTXについて、その作用機序、適応、使用上の注意点などについて記載する。

1. 抗リウマチ薬の種類と投与方法

抗リウマチ薬として本邦で使用されている薬剤を表1に記載した。免疫調節剤は金製剤、SH基を有する薬剤、その他に大別される。免疫抑制剤としてシクロフォスファミド、アザチオプ

えぐち かつみ：長崎大学内科学第一講座

表1. 抗リウマチ薬の種類

A. 免疫調整剤	
I. 金製剤	
1.	金チオリンゴ酸ナトリウム(GST) (シオゾール)
2.	オーラノフィン(AF) (リドーラ)
II. SH基を有する薬剤	
1.	D-ベニシラミン(D-PC) (メタルカプターゼ)
2.	ブシラミン(BU) (リマチル)
III. その他	
1.	ロベンザリット(CCA) (カルフェニール)
2.	サラゾスルファピリジン(SSZ) (アザルフィジンEN)
3.	アクタリット(ATR) (オークル, モーバー)
B. 免疫抑制剤	
1.	シクロフォスファミド(CPA) (エンドキサン)
2.	アザチオプリン(AZP) (イムラン)
3.	ミゾリビン(MZR) (プレディニン)
4.	メトトレキサート(MTX) (リウマトレックス)
5.	シクロスポリンA(CyA) (サンディミュン)
6.	タクロリムス(FK506) (プログラフ)
7.	レフルノミド(LEF)

リン, ミゾリビン, メトトレキサート, シクロスポリン, タクロリムス, レフルノミドが挙げられる。投与量は副作用の問題もあり, 初回投与量は少なく, 2~4週間経過をみて量を漸増する方法がとられる。薬剤の特徴としてはNSAIDsとは異なり, 鎮痛効果はなく, 効果が発現してくるまでには1カ月から3カ月を必要とし, いわゆる遅効性である。また, リウマトイド因子, CRP, 赤沈などの炎症所見を改善し, RAの活動性を減少させ, 寛解に導くことが可能である。薬剤によっては関節破壊の進行を阻止することができるという報告されている。臨床上, 有効率はいずれの薬剤においても60%前後であ

るが, 経験的には金チオリンゴ酸ナトリウム, ブシラミン, サラゾスルファピリジン, D-ベニシラミン, MTX, シクロスポリンなどは抗リウマチ作用が強い。これらの薬剤にはresponderとnonresponderが存在するが, 投与前に両群を予知するような有効な方法や検査法は見つかっていない。また, 効果が見られても数年経過して効果が減弱してくるのも特徴の1つで, エスケープ現象と呼ばれる。

次に, 抗リウマチ薬は副作用の頻度が高く, 特に重篤な副作用を来とし, 死の転帰をとることさえある。副作用の型として中毒性(1日投与量や総投与量と関連する)とアレルギー性(投与量と関連しない)とに分けることができ, 同一薬剤でも副作用によって型が異なることもある。薬剤投与に際し, 患者に副作用, 特に重篤な副作用については, 十分に説明し, 副作用による臨床症状や所見が出現した場合, どのように対応をするべきかも説明しておく必要がある。また, 副作用をモニタリングするため, 検尿, 検血, 生化学的検査などを定期的に行うことも重要である。現実には副作用を予知することは困難であり, 早期診断と早期対策が最も肝要である。これには医師と患者との密接な連携が必要である。MTXは抗リウマチ薬の中で最も強力な薬剤の1つであり, 他剤や生物学的製剤との併用を含め, 最近のRA治療の中核をなしている。しかし, 重篤な副作用も少なくなく, MTXをRA患者にどのように投与していくのかはリウマチ医の力量が問われるところである。以下, MTXの特徴についてまとめて述べたい。

2. MTXの葉酸関与代謝系への作用機序

MTXは細胞内に入るとglutamate残基が付加されてMTX polyglutamate (MTX·Gn)となり, この形で細胞内に滞る。古典的に有名な作用機序はジヒドロ葉酸レダクターゼ(DHFR)の阻害による活性葉酸合成阻害と5-アミノイ

ミダゾール-4-カルボキサミドリボヌクレオチド (AICAR) トランスホルミナーゼの阻害等により細胞の核酸および蛋白質代謝の阻害をもたらす。血管内皮細胞や滑膜線維芽細胞ではMTXによりAICARが蓄積される。このAICARはアデノシン分解酵素であるアデノシンデアミナーゼ (ADA) を阻害し、アデノシンの細胞外への遊離を促進する。アデノシンは抗炎症オータコイドであり、好中球、単球、リンパ球上の特異的レセプターに結合することによってこれらの炎症性細胞の機能を抑制する¹⁾。

RAにおいて、低用量MTXを投与して24時間後の血中および骨髄液中では7-OH-MTXが主要な存在形であり、AICARトランスホルミナーゼに対する阻害活性はMTXより4.5倍強かったと報告され²⁾、今、この7-OH-MTXの薬理作用が注目されている。

3. RAの病態におけるMTXの作用

MTXが抗リウマチ作用を有することはRA動物モデルで確認されている。コラーゲン関節炎や溶連菌細胞壁誘発関節炎などのラットの慢性関節炎モデルにMTXを投与し、関節腫脹と同時に骨X線像から評価した関節破壊も有意に抑制することが報告されている。

抗リウマチ作用として免疫抑制と抗炎症作用の両作用が挙げられる。まず、免疫抑制作用についてはリウマトイド因子産生やリンパ球増殖 (デオキシウリジンの取り込み) 抑制が挙げられる。最近、MTXが*in vitro*で活性化T細胞 (細胞周期S/G₂期) を選択的にアポトーシスへ誘導するという興味ある報告がなされた³⁾。このアポトーシスはFas/Fasリガンドのシグナル経路を介さず惹起され、ミトコンドリア膜電位が低下している。また、低用量MTXを投与されているRA患者の末梢血T細胞を*in vitro*で活性化するとアポトーシスが誘導される。これらの結果は、MTXによる活性化T細胞のクローナル

除去がMTXの免疫抑制作用である可能性が示唆される。

次に、抗炎症作用について述べてみる。炎症性サイトカインの1つであるIL-1産生亢進がRA滑膜炎や関節破壊に関与することは良く知られており、MTXのIL-1産生に及ぼす影響について検討されている。MTXは*in vivo*や*ex vivo*の実験でマクロファージからのIL-1産生を阻止することが報告されている。その他のサイトカインに対する作用としては*in vivo*でMTX治療患者血中のIL-6、可溶性IL-2受容体、可溶性TNF受容体 (p55) およびIL-8の低下も報告されている⁴⁾。MTXの抗炎症作用について、もう1つ考えられるものにエイコサノイドへの作用がある。好中球によるカルシウムイオノフォア刺激ロイコトリエンB₄ (LTB₄) 産生を抑制することにより、好中球の遊走やリソゾーム酵素の遊離を阻止することが考えられる。また、MTXの作用により線維芽細胞や血管内皮細胞から遊離したアデノシンが好中球のアデノシンA₂レセプターと結合し、細胞接着阻害を生じることが考えられる。さらに、血管内皮細胞や滑膜線維芽細胞のコラゲナーゼ産生を抑制する作用も報告されている⁶⁾。

以上、RAに対するMTXの作用機序は充分には解明されていないが、免疫抑制作用に加え、抗炎症作用があるものと推測される。

4. 投与方法

MTX (リウマトレックス®) は、通常1週間単位の投与量として6mgとし、本剤1カプセル (MTXとして2mg) を初日から2日目にかけて12時間間隔で3回経口投与し、残り5日間は休薬する。患者の年齢、症状、忍容性および反応等に応じ、適宜増減する。現在承認されているのは、1週間8mgまでである。なお、慎重に投与する場合は、4mg/週より開始し、十分な効果が得られなければ6mg/週に増量する。

MTXは効果のない場合、あるいは投与中に効果が減弱した場合、増量により効果の再現が見られるのも特徴である。葉酸5mg（フォリアミン1錠）をMTX最終投与の24時間ないし48時間後に投与することにより、効果を維持したまま副作用を予防できることも明らかにされている。

5. MTXの臨床効果

MTXの治療効果は他の抗リウマチ薬に比較して速やかで、投与4週間目で発現する場合も少なくない。しかも、その後3~6カ月間にわたり、その効果が増強する。一部の症例では効果の減弱が認められるが、増量により効果の再現がみられる。他の抗リウマチ薬が投与数年にして効果が減弱し、中止せざるを得ないことが多いのに反し、MTXは効果減弱のために中止することは少ない。

MTXの長期間にわたるprospective studyの結果でもMTXの臨床効果の持続性が長いことが裏付けられている⁷⁻⁹⁾。5年間の継続投与率は60%前後と高く、またこれは他の抗リウマチ薬に比較して約2倍と高い値である⁹⁾。MTXの中止の理由としては効果無効よりむしろ副作用出現のために中止せざるを得なかった症例が圧倒的に多い。私たちの教室でもRA患者の5年継続率は64%であり、中止した症例中、効果が認められず中止した症例が25%で、副作用が出現し、中止した症例が75%であり、圧倒的に副作用のために中止した症例が多かった。MTXの臨床効果は諸家の成績で差異が認められるが、抗リウマチ薬の中では切れ味が良く、有効率が高いと見なされている。抗リウマチ薬同士での併用療法においてもMTXが中核となってMTXに他の抗リウマチ薬が併用されるという用いられ方が多くなっている。最近では早期RA患者に初期からMTX、スルファサラジン、ヒドロキシクロロキンの3者併用療法を行うこと

により、単独療法より高い有効率と寛解率が得られている¹⁰⁾。両群間で副作用出現率は変わらず、しかも単独投与群に比較して併用療法は骨破壊の進行を遅らせることができたと報告されている。少量のMTX（週7.5mg）投与にも関わらず活動性RA患者にレフルノミド¹¹⁾、可溶性TNF受容体・Fc融合蛋白（Etanercept/Enbrel）^{12,13)}、キメラ型抗TNF- α モノクローナル抗体（Infliximab/Remicade）^{14,15)}を併用することにより、ACR基準50%改善率も30%前後と、著明な改善が見られている。これらの併用においても重篤な感染症の合併や副作用は認められていない。

6. MTXの適応について

MTXは抗リウマチ薬の中でもより速やかに効果が発現し、長期間の投与継続率も高い。1996年での米国とカナダのリウマチ医のアンケート調査では進行性RA患者の第一選択薬として米国では78.5%が、カナダでは68.7%がMTXを挙げている。さらに、MTXが無効な場合は米国ではMTXに他の抗リウマチ薬を併用することが多く、カナダでは注射金剤に切り替える医師が多かったとしている¹⁶⁾。本邦では免疫抑制剤のレフルノミド、生物学的製剤（Infliximab, Etanercept）が厚生省により未だ認可されておらず、治験中である。確かにMTXの副作用の頻度は少なくなく、時に死に至る重篤な副作用も見られるが、炎症が激しく、関節破壊が速やかに進行すると予想される症例には、早期リウマチでも積極的に使用されてくるものと考えられる。今後は重篤な副作用を予防、早期発見、早期対策が重要であると思われる。

7. MTXの投与禁忌、慎重投与、及び投与併用薬禁忌あるいは注意（表2）

MTXは80ないし90%が腎から排泄されるの

表2. MIXの投与禁忌,投与慎重投与及び投与併用薬禁忌あるいは注意

MIXの投与禁忌

1. 妊娠または妊娠している可能性のある婦人
2. 本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者
3. 骨髄抑制のある患者
4. 慢性肝疾患のある患者
5. 腎障害のある患者
6. 授乳婦
7. 胸水、腹水等のある患者

MIXの投与慎重投与

1. 肺線維症の既往歴のある患者
2. 感染症を合併している患者
3. 非ステロイド性抗炎症剤の投与を受けている患者
4. 水痘患者
5. アルコール常飲者
6. 高齢者

MIXの投与併用薬禁忌あるいは注意

1. 非ステロイド性抗炎症剤
2. ST合剤(スルファメトキサザール/トリメトプリム)
3. スルホンアミド系薬剤
4. ピペラシリンナトリウム
5. ポルフィマーナトリウム

で、クレアチニンクリアランス (Ccr) が60ml/分以下に低下している症例には使用しない。また、B型やC型肝炎や肝硬変症例や肝機能障害のある患者には投与しない。高齢者は腎機能や肝機能が低下しているので少量より慎重に投与する。MTXにより急性間質性肺炎を来すことがあることから、肺線維症により肺機能が障害されている症例、活動性の間質性肺炎の存在する症例は避けること、また私たちの経験から金製剤などで急性間質性肺炎を起こした既往のある症例も禁忌である。

RA患者は女性に多く、妊娠・分娩が問題になることがある。表3にMTXと妊娠についてまとめてみた。母胎に対しては、自然流産を、胎児には口蓋裂や水頭症などの奇形を来すことから、妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性には投与せず、男性とともにMTX投与中は避妊させる。女性の場合は、服薬中および中止後最低1月経周期は妊娠しない方がよい。男性の場合は最低3カ月間は配偶者が妊娠を避ける

表3. MTXと妊娠

・FDA use-in-pregnancy rating	妊娠中は禁忌
・胎盤通過	成績なし
・母体への毒性	自然流産
・胎児への毒性	胎児奇形(口蓋裂と水頭症)
・授乳	安全性が確立されていない
・妊孕率(受精率)	計画妊娠
	男性：服薬中止 最低3カ月 女性：服薬中止 最低1排卵後
・妊娠	妊娠前および妊娠中葉酸投与が勧められる

表4. MTXの副作用

I. 投与量と関係のない副作用

- (1) 急性間質性肺炎(咳嗽, 呼吸困難, 発熱)

II. 投与量依存性の副作用

- (1) 消化器症状(食欲不振, 嘔気, 胃部不快感, 口内炎)
- (2) 肝酵素異常(GOT, GPT, Al-p, LDH上昇)
- (3) 骨髄抑制(貧血, 白血球減少, 血小板減少)

III. 総投与量と関連する副作用

- (1) 肝線維症, 肝硬変

IV. その他の副作用

- (1) 精神神経系症状(頭痛, 眩暈, 記憶力低下)
- (2) 皮膚症状(皮疹, 脱毛, 皮下結節)
- (3) 腎障害(BUN上昇, 血尿)
- (4) 易感染
- (5) 全身倦怠感

ように注意する。また、MTXを投与していた症例には妊娠前および妊娠中に葉酸を投与することが勧められる。授乳中の投与に関する安全性は確立されていないので、授乳中の婦人には投与しない。

8. MTXに注意すべき副作用

MTXによる副作用には表4のように投与量依存的に出現するものと、投与量に関係なく見られるものがある。比較的頻度が高いが軽い副作用として消化器症状、肝酵素上昇を認める。頭痛、めまい、痙攣、記憶力低下などの中枢神経症状を認めたり、皮疹や脱毛などの皮膚症状や全身倦怠感を訴えることがある。この他に特

表5. メトトレキサートによる間質性肺炎

投与開始後数週から数年で発症 乾性咳嗽のみのものも含めると1~2%
臨床症状：乾性咳嗽，発熱，全身倦怠感，呼吸困難
理学的所見：両肺野で小水泡性ラ音，ベルクローラ音
胸部X線像：びまん性間質性病変，肺泡性浸潤影
検査所見：好酸球増多
危険因子：高齢者，喫煙者，男性，肺疾患の既往， 糖尿病，腎機能障害
治療：メトトレキサートの中止， ステロイド投与，早期発見，治療が重要

に重篤な副作用には，急性間質性肺炎，骨髄抑制，肝障害が挙げられる．これらの副作用については個々に取り上げ解説する．

1) MTXによる間質性肺炎（表5）

MTXによる間質性肺炎では，MTX投与開始より肺の症状出現までの期間，1回投与量，MTXの投与期間，総投与量との関連はない．臨床症状としては全身倦怠感，38℃を超える発熱，乾性咳嗽と呼吸困難などの自覚症状を認める．他覚的には両下肺野で小水泡音またはベルクローラ音を聴取することが多い．臨床所見においては末梢白血球数増加を来すことが多く，時に好酸球増加を伴う．PaO₂は低下することが多く，30~50Torrに達することもある．

胸部X線写真では両肺野にびまん性間質性陰影と肺泡浸潤像を認める．網状粒状影，線状陰影を両下肺野から中肺野に強く認めることも多く，時には片側，上肺野あるいは中肺野のみに認めることもある．肺生検像ではヒアリン膜（硝子膜）の形成，肺胞上皮細胞の増殖，リンパ球を主体とし，時にプラズマ細胞，好酸球を伴った細胞の間質を中心とし，一部肺胞にも及ぶ浸潤がある．一部の症例では多核巨細胞を伴う肉芽腫を形成しており，部分的な間質の線維化を認める．MTX投与による免疫不全状態は日和見感染，特にカリニ肺炎が合併しやすく，発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部X線写真上のびまん性間質性陰影は共通しているため，鑑別が重要である．他に鑑別疾患としてRAに伴う肺病変とし

てはUIP (usual interstitial pneumonia)，BOOP (bronchiolitis obliterance with organizing pneumonia) などが挙げられる．

MTXによる間質性肺炎の治療はMTXの中止とステロイド投与が行われる．呼吸不全を伴う重症の場合はパルス療法が行われる．後療法としてプレドニゾン60mg/日投与を行い，改善傾向を確認した後に漸減する．多くの場合，数日でPaO₂が明らかに改善傾向を示し，数週から数カ月で胸部陰影は完全に消失する．酸素呼吸，さらには人工呼吸器が必要な場合もある．MTXによる間質性肺炎の危険因子としてはAlarconら¹⁷⁾は糖尿病，低アルブミン血症，RAによる胸膜肺病変，抗リウマチ薬の前治療，60歳以上の高齢者などを挙げている．Searles¹⁸⁾らは過去の報告例を合わせて分析し，喫煙歴，肺疾患の既往，男性であることを挙げている．私たちはMTXによる9例の急性間質性肺炎を経験した．この中，7例が糖尿病を合併し，6例が60歳以上であった．また，注射金製剤，経口金剤による間質性肺炎が既往にある症例にMTXで同様な急性間質性肺炎を来したことから，薬剤性間質性肺炎の既往のある症例にはMTXの投与は避けるべきと考える．

2) 骨髄抑制

白血球減少や血小板減少が見られ，投与中止に至るものは1~2%である．MTXは80~90%が腎から排泄されるので，腎障害のある患者への投与はMTXの排泄遅延を起こし，骨髄抑制を起こすことが知られている．末梢血で赤血球のMCV (mean corpuscular volume) の上昇は葉酸欠乏を示唆し，骨髄抑制を予測させる．また，併用薬としてのST合剤も危険因子の1つである．治療は軽度な骨髄抑制が認められた場合はMTXの投与を中止する．重篤な場合は活性型葉酸であるロイコボリンを投与すると同時にG-CSFを投与する．ロイコボリンの投与量はロイコボリン錠を10mgあるいは筋注用ロイコボリン6~12mgを6時間毎に投与する．

3) 肝障害

肝酵素上昇は約20%に認められ、GOTやGPTが上昇した場合には葉酸の投与を試み、無効な場合はMTXを減量あるいは中止する。肝障害として問題になるのは重篤な肝線維症及び肝硬変であり、その頻度は0.1%前後と報告されている¹⁹⁾。ACR (American College of Rheumatology) のガイドラインによれば、1~2カ月毎にGOT、GPT、アルブミンなどの肝機能検査を行い、1年間におけるGOTの測定で9回中5回異常値が認められた場合、あるいは血清アルブミンが正常値以下に低下している場合には肝生検を行い、肝組織の変化を見る必要があるとしている²⁰⁾。MTXによる肝線維症や肝硬変の危険因子としてはアルコール常飲者、肥満者、糖尿病患者、B型やC型肝炎の患者が挙げられる。

9. 副作用への対策とモニタリング

まず、投与前に腎機能や肝機能異常、肺線維症の有無など、十分に検査を行って投与すべきである。投与中は1~2カ月に1回定期的に末梢血、肝機能、腎機能検査を測定する。特にMTXによる急性間質性肺炎については臨床症状である乾性咳嗽、発熱、息切れ、呼吸困難など認められた場合は、直ちに服薬を中止し、来院するように繰り返し説明し、患者に正確な知識を持たせることが非常に重要である。

おわりに

21世紀を迎えようとして、抗リウマチ薬の使用の仕方が大きく変遷してきている。本邦でも従来の抗リウマチ薬に加えて、免疫抑制剤としてFK506 (タクロリムス)、シクロスポリン (サンデュミン)、レフルノミドが、生物学的製剤としてInfliximabやEtanercept (Enbrel) が治験中であり、早々に認可されることが期待されている。

これらの薬剤の登場によりRA治療、特に早期リウマチに使用することにより、関節の軟骨・骨破壊の阻止や寛解導入が夢でなくなることが予想される。これらの薬剤の登場においてもMTXは抗リウマチ薬の中核となって使用されるであろう。今後、MTXの作用機序がより詳細に解明されると同時に副作用を発現させないように講ずるにはどうしたら良いのか、遺伝子診断を含めて解明されることが期待される。

文 献

- 1) Cronstein BN, et al: methotrexate inhibits neutrophil function by stimulating adenosine release from connective tissue cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 2441-2445, 1991.
- 2) Baggott JE, et al: Differences in methotrexate and 7-OH-methotrexate inhibition of folate-dependent enzymes of purine nucleotide biosynthesis. *Biochem J* 300: 627-629, 1994.
- 3) Genestier L, et al: Immunosuppressive properties of methotrexate: apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T cells. *J Clin Invest* 102: 322-328, 1998.
- 4) Kremer JM: The mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis: the search continues. *J Rheumatol* 21: 1-5, 1994.
- 5) Hirata S, et al: Inhibition of in vitro vascular endothelial cell proliferation and in vivo neovascularization by low dose methotrexate. *Arthritis Rheum* 32: 1065-1073, 1989.
- 6) Firestein GS, et al: Mechanisms of methotrexate action in rheumatoid arthritis; selective decrease in synovial collagenase gene expression. *Arthritis Rheum* 37: 193-200, 1994.
- 7) Weinblatt ME, et al: Longterm prospective study of methotrexate in rheumatoid arthritis: conclusion after 132 months of therapy. *J Rheumatol* 25: 238-242, 1998.
- 8) Weinblatt ME, et al: Methotrexate in rheumatoid arthritis: A five-year prospective multicenter trial. *Arthritis Rheum* 37: 1492-1498, 1994.
- 9) Pincus T, et al: Longterm drug therapy for rheumatoid arthritis in seven rheumatology private practice: II. Second line drugs and prednisone. *J Rheumatol* 19: 1885-1894, 1992.
- 10) Smolen JS, et al: Efficacy and safety of leflunomide

- compared with placebo and salphasalazine in active rheumatoid arthritis: A double blind, randomized, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet* 353 (9149) : 259-266, 1999.
- 11) Moltonen T, et al: Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *Lancet* 353 : 1568-1573, 1999.
 - 12) Weinblatt ME, et al: A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor : Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *New Engl J Med* 340 : 253-259, 1999.
 - 13) Moreland LW, et al: Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 130 : 478-486, 1999.
 - 14) Maini RN, et al: Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 41 : 1552-1563, 1998.
 - 15) Maini R, et al: Infliximab (chimeric antitumor necrosis factor a monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 354 : 1932-1939, 1999.
 - 16) Maetzel A, et al: How Canadian and US rheumatologist treat moderate or aggressive rheumatoid arthritis: A survey. *J Rheumatol* 25 : 2331-2338, 1998.
 - 17) Alarcon GS, et al: MTX-long toxicity in RA: A multicenter case-control study. *Ann Intern Med* 127 : 356-364, 1997.
 - 18) Searles G, Mc Kandy RJR: Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: Potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. *J Rheumatol* 14 : 1164-1171, 1987.
 - 19) Kevat S, et al: Hepatotoxicity of methotrexate in rheumatoid diseases. *Med Toxic* 3 : 197-208, 1988.
 - 20) Kremer JM, et al: Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *Arthritis Rheum* 37 : 316-328, 1994.
-