

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：17102

研究種目：奨励研究

研究期間：2022～2022

課題番号：22H04344

研究課題名 関節リウマチ患者の血球中メトトレキサート関連物質による肝機能障害発現機序解明

研究代表者

佐々木 恵一 (Sasaki, Keiichi)

九州大学・大学病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：これまでにRA患者8名をエントリーした。研究開始時点の患者背景は年齢は 62 ± 15 歳、MTX服用量は 10 ± 1.4 mg。MTXの服用期間は、8名中7名で1年以上服用していた。RAの疾患活動性は、DAS-28CRPが2.68、DAS-28ESRが3.86で中程度であった。肝機能値はASTが 22.5 ± 6.4 U/L、ALTが 23.3 ± 11.6 U/Lであった。赤血球中のMTX-PGs濃度測定は、現在までにMTX-PG1～7の各標準品をスパイクした赤血球を用いて検量線まで作成し、濃度を同時測定できる体制を構築した。現在分析系のバリデーション試験を行っており、精度が担保でき次第、濃度測定を開始する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

RA治療におけるMTXは、アンカーdrugとして位置づけられており重要な薬剤である。しかしMTX投与患者の30～90%に副作用が発現し、そのうち30～40%でMTXの投与が中断される。このためMTXの副作用予防・軽減し治療効果を向上させることはRA患者のQOL向上に重要である。本研究ではRA患者の赤血球中MTX-PGs濃度に着目し、LC-MS/MSを用いてMTX-PGs濃度と葉酸服用方法との関連性を評価している。MTXの副作用予防・軽減を目的とした葉酸の至適用量及び服用方法を明らかにすることは、新たなRA治療方法の選択肢となり、RA患者のQOL向上につながる重要な研究であると考えられる。

研究分野：関節リウマチ

キーワード：メトトレキサート ポリグルタメート 葉酸

1. 研究の目的

メトトレキサート (MTX) は関節リウマチ (RA) の第一選択薬であり、関節破壊の抑制効果や生命予後の改善効果を有する。しかし、MTX 投与患者の 30~90% に様々な副作用が発現し、その 30~40% で MTX が中断される (Arthritis Rheum. 2001;44:1515-1524)。MTX の治療中断は関節破壊を不可逆的に進行させ、患者の QOL を著しく損なうことから、MTX の副作用を予防しながら治療を可能な限り継続させることが重要である。本邦の RA 治療ガイドラインでは、MTX は週 1 回服用し、副作用を予防・軽減する目的で MTX 服用後 24~48 時間後に葉酸を週 1 回服用 (5 mg/週) することが推奨されているが、その用法・用量を支持する明確なエビデンスはない。これまでに我々は、本邦 (週 1 回 5 mg) と海外 (連日 1 mg) での葉酸の服用方法の違いに着目し、MTX の副作用である肝機能障害を発現した RA 患者を対象として、葉酸の服用方法を週 1 回 5 mg から連日 1.25 mg へと変更することで、MTX の効果に影響を与えずに肝機能障害を有意に改善できることを明らかにした (Mod Rheumatol. 2020 Mar 30;1-6) が、その詳細な機序は不明である。そこで我々は、MTX の効果と副作用との関連性が報告されている MTX-polyglutamates (MTX-PGs) に着目した。これは MTX にグルタミン酸が 1~7 個付加し、赤血球中に安定して存在する。これまでに総 MTX-PGs 濃度と治療効果 (Drug Metab Pharmacokinet. 2013;28:442-445)、総 MTX-PGs 濃度と肝機能障害との関連性が報告されている (Arthritis Rheum. doi:10.1136/rmdopen-2016-000363)。しかし、肝機能障害時に葉酸連日投与に変更した患者の MTX-PGs と葉酸濃度との関連性、肝機能障害改善過程における濃度変化との関連性に関する報告はない。

本研究では、葉酸 5 mg/週から 1.25 mg/日に変更した RA 患者の赤血球中 MTX-PGs と葉酸濃度、ならびに MTX-PGs が阻害する酵素であるジヒドロ葉酸還元酵素とメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素活性の指標となるジヒドロ葉酸、テトラヒドロ葉酸、5-メチルテトラヒドロ葉酸、および 5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸の各濃度を測定する。そして、それらの濃度変化と肝機能障害発現や改善との関連性、ならびに MTX の治療効果や他の副作用への影響を解析することで、MTX による肝機能障害の発現機序解明や MTX の副作用対策に向けた基盤情報を得ることを目的とする。これまで MTX-PGs 濃度測定に辺縁物質の動態評価を加えた研究は皆無であり、独創性があり、新知見が期待される。

2. 研究成果

本研究の対象者は、MTX の肝機能障害発現により葉酸 5 mg/週から 1.25 mg/日に変更した群、葉酸 5 mg/週を服用中で MTX の肝機能障害が無い群の各 20 名とする。MTX の治療効果は、28 関節の疾患活動性を表すスコア (DAS28) のほか、C 反応性蛋白、赤血球沈降速度を評価する。MTX の副作用は、肝機能の指標である AST、ALT のほか、骨髄抑制 (赤血球、白血球、血小板、ヘモグロビン) と消化器症状を評価する。MTX の効果、副作用の評価タイミングは、葉酸の服用方法変更時 (0W) および変更後 4W、8W、12W、16W、24W の計 6 ポイントとする。同タイミングで血液を採取し、液体クロマトグラフ質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて赤血球中の MTX-PGs と葉酸、辺縁物質の濃度を測定し、これらの関連性について評価する。

これまでに、対象患者として九州大学病院別府病院通院中の 8 名をエントリーした。エントリー時の患者背景は、年齢が 62 ± 15 歳、MTX 服用量は 10 ± 1.4 mg。MTX の服用期間は、8 名中 7 名で 1 年以上の服用歴があった。RA の疾患活動性は、DAS28-CRP が 2.68、DAS28-ESR が 3.86 で中程度であった。肝機能値は AST が 22.5 ± 6.4 U/L、ALT が 23.3 ± 11.6 U/L であった。血液サンプルは、RA 患者から採血した全血を遠心分離し、 -80°C で保存した後、ドライアイス下で九州大学病院別府病院から九州大学病院薬剤部へ輸送した。赤血球中 MTX-PGs 濃度測定系の構築は、九州大学病院薬剤部現有の LC-MS/MS を用いて検討した。現在までに MTX-PG1~7 の各標準品をスパイクした赤血球を用いて検量線を作成し、それぞれの濃度を同時測定できる体制を構築した。現在、MTX-PGs の定量法バリデーション試験を行っている。バリデーション試験による信頼性が担保でき次第、RA 患者の赤血球中 MTX-PGs 濃度測定し、本研究目的である葉酸の至適服用量及び服用方法を解析する予定である。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------