

## ・分担研究報告

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等実用化研究事業  
免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野

### 関節リウマチに対するアンカードラッグ MTX の使用状況に関する研究 週 16mg まで増量可能になって (第 2 報)

分担研究者	羽生 忠正	長岡赤十字病院	リウマチ科	センター長
研究協力者	根津 貴広	長岡赤十字病院	リウマチ科	副部長
	佐伯 敬子	長岡赤十字病院	腎・膠原病内科	部長
	伊藤 朋之	長岡赤十字病院	腎・膠原病内科	副部長

#### 研究要旨

MTX 週 10mg 以上の使用例の比率は、成人用量拡大承認時の約 10% から 30% 台へと経時的に増加したが、2013 年後半から約 35% 前後でプラトーとなっている。さらに容量別に推移をみると、週 10mg と週 12mg の占める割合は経年的に増加していたが、週 14mg と 16mg の占める割合は 2013 年後半をピークに減少していた。次に、2013 年に初めて MTX による治療を開始した(MTX-Naïve 群)124 例の検討の結果、6 カ月後 76 例(61.3%)が寛解ないし低疾患活動性の目標に達していた。この群の MTX 平均投与量は 8.8mg で、40.8% で MTX は 10mg/W 以上であった。副作用に関して、GPT80 以上となったのは 14 例であった。肺炎の 3 例、肝機能障害 1 例と咳嗽が続いた 1 例で MTX は中止となったが、全例で回復をみた、等が明らかとなった。

#### A . 研究目的

2011 年 2 月 23 日 MTX 成人用量拡大が承認され、最大投与量が MTX 週 8mg から週 16mg まで漸増することが可能となった。そこで、昨年度は当院に通院加療中の RA 患者について 2011 年 1-4 月時点から 2013 年 1-6 月までの MTX の使用状況の調査を行い第 1 報として報告した。すなわち、MTX 週 10mg 以上の使用例の比率は約 10% から 30% 台へと増加していること、2013 年(1-5 月)の間に治療を開始した(MTX-Naïve 群) 64 例についての解析では、6 カ月後に寛解ないし低疾患活動性の目標達成したのは 38 例(59%)であり、その平均 MTX 投与量は週 9.1mg、週 10mg 以上の投与例は 37% であること等が明らかとなった。

今年度は、2013 年(7-12) 後半、2014 年(1-6) 前半、2014 年後半の MTX の使用状況の調査を行った。さらに、2013 年(6-12)に開始した分を加え 1 年分の MTX-Naïve 群に対する治療の有効性と安全性について調査したので報告する。

#### B . 研究方法

MTX 週 10mg 以上使用例の経時的推移に関する検討:MTX 週 10mg 以上の使用例の比率を明らかにするために、成人用量拡大承認時の 2011 年 1-4 月、そして 2012 年前半から 2014 年後半までの 7 区間で個々の患者の 6 カ月ごとの最大投与量を調査した。各区間で患者個々の最大投与量から平均 MTX 投与量を算出した。

MTX 週 16mg 使用例に関する検討：週 16mg まで投与したことがある症例の概要、達成までの期間と生物学的製剤（Bio）の併用率を調査した。

初めて MTX で治療した症例の検討：2013 年（1～12 月）の間に初めて MTX による治療を開始した症例（MTX-Naïve 群）の開始時、3 カ月時、6 カ月時における有効性と安全性を評価した。

HBV キャリアならびに HBV 既感染（HBsAb and/or HbCAb）患者の頻度に関する検討：当院における MTX 投与患者を分母とし、HBV キャリアまたは既感染患者を分子とした頻度、ならびに HBV-DNA が検出感度以上となった症例数を調べた。

### （倫理面への配慮）

当院の倫理委員会の承認のもとに実施された。研究参加に関しては内容を掲示し、同意取得にかえた。データは個人情報と切り離された形で研究に提供された。

## C . 研究結果

MTX 週 10mg 以上の使用例の比率を経時的に調査した結果を図 1 に示した。

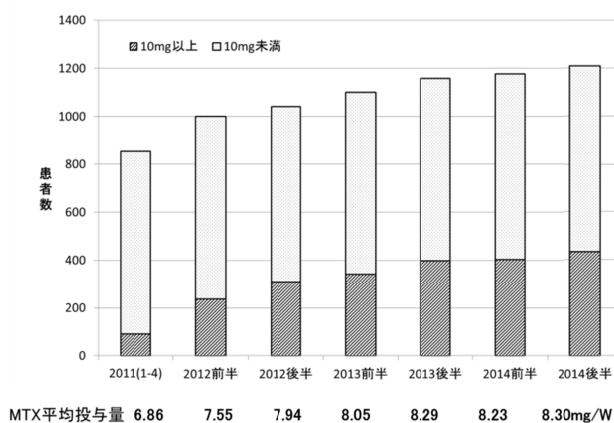


図 1 . MTX 投与量の経年的推移

成人用量拡大承認時の 2011 年 1-4 月時点で MTX 週 10mg 以上の使用例の比率は 10.6%( 90/852 名 ) で平均投与量は週 6.9mg であったが、2014 年後半では 35.7%( 432/1209 ) で週 8.3mg となっていた

( 図 1 )。

さらに容量別に推移をみると、週 10mg と週 12mg の占める割合は経年的に増加していたが、週 14mg と 16mg の占める割合は 2013 年後半をピークに減少していた( 図 2 )。

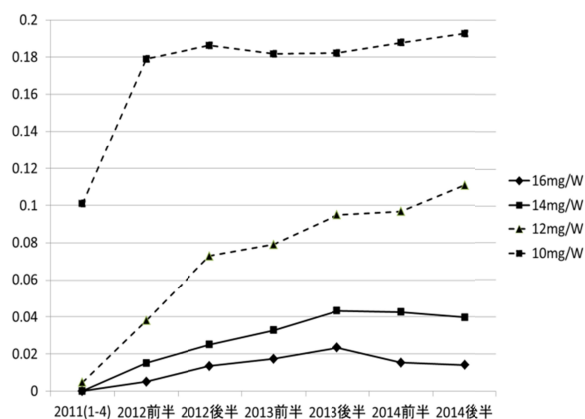


図 2 . MTX 週 10mg ~ 16mg の経年的推移

2015 年 1 月時点での週 16mg まで投与したことがある症例は 36 例で、男性 14 例女性 22 例である。週 16mg に到達するまでの期間に関して、MTX 導入が 2012 年前半までの 21 例で平均 18 カ月、2012 年後半以降の 15 例では平均 4.4 カ月で、うち 7 例は 3 カ月以内であった。Bio が併用となった症例は 17 例（47%）となっていた。2014 年後半の MTX 使用患者における Bio 併用率は 33% (401/1209) だった。

2013 年 1 月から 12 月末までに治療を開始した(MTX-Naïve 群)は 124 例だった。この群の開始時年齢は 61 歳、男 36・女 88 例、RA 発症から MTX 導入までの期間では 2 年以内が 75%であった。リウマトイド因子の陽性率は 64%、ACPA 陽性率は 57%、ス剤使用率は 38%、DMARDs に追加併用した割合は 26%、導入時の MTX 量は  $6.5 \pm 1.2$ mg、導入時の DAS28-ESR は  $4.56 \pm 0.99$  であった。3 カ月後に寛解 (DAS28-ESR<2.6) ないし低疾患活動性 (DAS28-ESR<3.2) を達成したのは 50 例 (40.3%) であった。達成できなかった患者さんの大部分は、MTX の増量による継続が選択され、Bio の導入は 6 例、他の DMARDs との併用は 5 例だ

った。導入から6ヵ月後では76例(61.3%)が目標に達し、その平均MTX投与量は週8.8mg、週10mg以上の投与例は40.8%であった(図3)。

一方、124例全例でみた6ヵ月後のMTX投与量の平均は $9.2 \pm 3.2$ mg、週10mg以上の投与例は47.6%であった。DAS28-ESRによるEULAR改善基準でGood responseは60例(48.4%)、Moderate responseは39例(31.5%)であった。

副作用に関しては、GPT80以上となった14例中、1例は未処置で改善、7例は減量、5例は1ヵ月休薬、1例は4ヵ月中止となっていた。他に肺炎の3例と咳嗽が続いた1例でMTXは中止となったが、全例回復をみた。

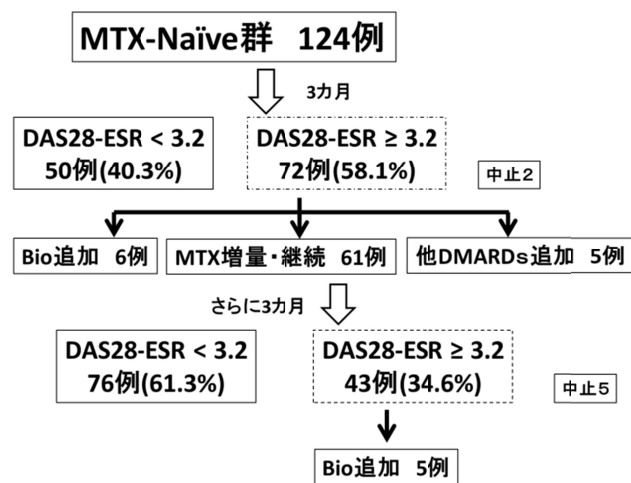


図3 . MTX-Naïve 群 124 例の解析結果

当院におけるMTX使用患者をベースとしたHBVキャリアの頻度は0.7%(8/1209)、既感染の頻度は19.9%(241/1209)であり、2015年2月の時点で既感染者のうちHBV-DNAが陽性となったのは4例(1.6%)であった。

#### D . 考察

RA患者におけるHBV再活性化に関する多施設・大規模観察研究を福田班で実施しているところである。当院も参加施設の1つとして母集団を明らかにする目的で、成人用量拡大承認後のMTXの使用状況をならびに有効性と安全性について調

査した。

第1報で報告したように、当院通院加療中の患者のMTXの平均投与量は経年的に増加していくと考えていたが、今回の調査で2013年後半から増加のペースが鈍り2014年後半の平均MTX投与量は週8.3mg 週10mg以上の投与例は35%前後でプラトーの状態にあることが明らかとなった。週10mg・12mg群では増加傾向にあったが、週14mg・16mg群では2013年後半をピークに減少傾向に転じていた。すなわち以前から治療を継続している患者さんの場合は、増量しても週10から12mgくらいまでであることが多いだろう。新たにMTXを始める患者さんの場合は臨床的寛解を目指して増量を行っているが、この群は毎年1割強であり、実際に週16mgまで必要な症例は少なく、肝機能障害等により減量して維持せざるを得ない例もあるので、プラトーとなったと考えている。

本研究でMTX-naïveの患者さんの6割は6ヵ月以内に目標に達することができることが明らかとなったが、その平均MTX投与量は週8.8mg、週10mg以上の投与例は40.8%であった。MTX-Naïve群全体では9.2mg、MTXの週10mg以上の投与例は47.6%であった。本調査における週16mg使用例はわずか36例であったが、MTX使用患者をベースとしたBio併用率は33%であったのに比べて47%と高率だった。

当院の治療は3ヵ月以内に週16mgまで増量して効果を見る例よりも、治療効果を確認しながら増量している例の方が多いことが伺えた。いずれにしてもMTX使用量は確実に増加していた。MTXが今までよりも短期間に増量されていて、さらにBioを併用したtight control(強力な免疫抑制療法)が実施されている実態を報告した。

#### E . 結論

本研究からMTXが使用可能な例では、できるだけ早期にT2Tの考え方に沿って介入を行えば、有効性

が期待できることを確認した。しかし、MTX は以前より増量され、さらに Bio との併用による tight control が行われているので、副作用に関する早期発見のための患者啓蒙と結核、感染症、そして HBV 既感染者に対する再活性化予防のためのモニタリング等を忘れずに定期的実施することが肝要である。

### 3. その他

なし

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 羽生忠正：新薬展望 2015 抗リウマチ薬．医薬ジャーナル、51(S-1):212-223,2015
- 2) 羽生忠正：Q&A「利益相反について教えてください」．リウマチクリニック，21:15,2015

##### 2. 学会発表

- 1) 伊藤朋之 羽生忠正：パネルディスカッション “MTX 導入時の問題と増量時の効果”  
MTX-naïve 群における有効性と安全性．第 21 回新潟リウマチ医の会、2014.1.11、新潟市
- 2) 根津貴広、羽生忠正：（ワークショップ）関節リウマチ患者の母趾 MTP 関節に対するグロメットを使用した Swanson 人工関節置換術の中期成績．第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会，2013.4.24-27、東京都

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし