

MTX-PG と IL-6 を用いた関節破壊ゼロおよびドラッグホーリデー達成予測因子に関する研究

研究分担者 竹内 勤 (慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授)
研究協力者 山岡 邦宏 (慶應義塾大学医学部リウマチ内科 准教授)
研究協力者 金子祐子 (慶應義塾大学医学部リウマチ内科 講師)
研究協力者 仁科 直 (慶應義塾大学医学部リウマチ内科 助教)

研究要旨

メトトレキサート(MTX)は細胞内でポリグルタミン酸化(MTX-PG)されて有効性を発揮することが知られている。日本人において細胞内 MTX-PG 濃度と治療効果、副作用出現との関係を検討するため、MTX および生物学的製剤未使用の関節リウマチ(RA)患者を対象として、MTX 治療を開始し、MTX-PG を定期的に測定して前向きに観察した。24 週における総 MTX-PG 濃度は 120.1 nmol/L であり、欧米人を対象とした既報と比較して高値であった。さらに、MTX-PG 濃度と DAS28-ESR の減少幅に有意な相関があり($r=0.32$, $p=0.04$)、肝障害(AST 上昇)例では正常例に比較して、平均 MTX-PG 濃度が高い傾向を認めた(140 nmol/L vs 111 nmol/L, $p=0.08$)。日本人では少量の MTX で高い細胞内 MTX-PG 濃度を達成できるため、少量 MTX で有効性、副作用が認められる可能性が考えられた。今後は MTX-PG と関節破壊抑制や IL-6 を含むサイトカインの関係と共に、治療薬中止、減量の予測可能性を検討していく。

A. 研究目的

メトトレキサート(MTX)は関節リウマチ(RA)におけるアンカードラッグである。MTX を中心とした治療で疾患活動性を十分に低下させることで関節破壊は抑制できることが知られている。しかし、早期の関節リウマチ患者に対する MTX 治療では、疾患活動性低下と比して血漿 IL-6 濃度低下がより関節破壊抑制と相関していたことを、我々は報告した(Clin Rheumatol 2013)。また、日本人では欧米人に比較して MTX の効果・副作用が出やすく、MTX の保険適応も 8mg/週から増加したが、最大 16mg/週と、白人に比較して少量である。

MTX は体内に吸収された後、細胞内に取り込まれ、グルタミン酸が 1 個~5 個程度結合する。これはポリグルタミン酸化と呼ばれ、MTX-PG と表記する。MTX-PG の後に数字を続けた場合はグルタミン酸の結合個数を示し、1-5 とした場合は 1 個のものから 5 個のものまでの総和を示す。MTX はポリグルタミン酸化されることにより細胞内で安定化し、その作用を示すことができる。

今回、MTX の臨床効果・副作用と MTX-PG の濃度が関係しているのではないかと考え、MTX 未使用の RA 患者で、前向きに MTX-PG の濃度を測定した。特に日本人の保険用量で十分な MTX-PG 濃度が得られることを期待した。本報告書では 24 週まで MTX-PG 濃度を測定できた 32 例について主に検討した。

B. 研究方法

慶應大学病院および関連協力 2 施設において、MTX-naïve の RA 患者 83 名に MTX を 8 mg/w で開始した。寛解達成または副作用出現がない限り 4 週ごとに 4 mg/w ずつ増量し、最大 16 mg/w とした。ここで 0, 4, 8, 12, 24 週の検体を採取した。MTX-PG は赤血球中 MTX-PG を高速液体クロマトグラフィーで測定した(MAGIK study)。

(倫理面への配慮)

個人情報とは連結可能匿名化し、実施計画は各施設の倫理審査委員会で承認を受けた。

C. 研究結果

83 名が登録され、女性が 83%、平均年齢は 57 歳、RA 罹病期間の中央値は 0 ヶ月であった。治療開始前 42% が DAS28ESR による高疾患活動性で、52% が中疾患活動性であった。24 週後には平均 MTX 11.8 mg/w 投与下で、55% が寛解、33% が低疾患活動性となった。

MTX-PG は 24 週まで経時的に増加し、MTX-PG1, 2, 3 が大部分を占め、MTX-PG1-5 は 24 週で 120.1 nmol/L であった。なお、アメリカ人を対象とした同じ測定法による検討では、平均 MTX 13.4 mg/w 内服下で MTX-PG1-5 は 20 週時点で 65 nmol/L と報告されている。

12 週時点における MTX-PG1-5 濃度は 0 週と 12 週の DAS28ESR の差 (DAS28ESR12w-0w) と有意な相関を示した ($r=0.32$, $p=0.04$)。また、24 週において肝障害 (AST 正常上限) は 6 名いたが、この 6 名は平均 MTX-PG1-5 濃度が、肝障害のない群と比較して、有意ではないものの高い傾向を示した (140 nmol/L vs 111 nmol/L, $p=0.08$)。

D. 考察

日本人 RA に対して日本の保険用量内の MTX で加療した際の MTX-PG 量を測定した。単純な比較は困難であるが、アメリカ人における MTX-PG 濃度の報告では、同程度の MTX 量で今回の日本人の半分程度の MTX-PG 値であった。これまで経験的に、日本人では欧米人と比較してより少量の MTX 量で高い有効性が得られ、また副作用出現率が高いと考えられてきたが、本研究の結果によりその理由が明らかとなった。

今回の結果は現在進行中の前向き臨床試験の中間解析結果であり、今後 MTX 単剤または TNF 阻害薬追加による治療中の MTX-PG 濃度、血清サイトカイン測定、関節破壊のデータ収集を経時的に行う予定である。特にこれまでに当科からは関節破壊と IL-6 の関係を報告しており、MTX-PG 濃度と IL-6 濃度および関節破壊との関係を検討することにより、関節破壊ゼロ予測因子の同定、さらに寛解達成後に、MTX や TNF 阻害薬を減量、中止可能予測因子の抽出を目標とする。

E. 結論

日本人では日本の保険用量の MTX で十分な MTX-PG 濃度を達成できた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishimoto N, Koichi Amano, Yasuhiko Hirabayashi, Takahiko Horiuchi, Tomonori Ishii, Mitsuhiro Iwahashi, Masahiro Iwamoto, Hitoshi Kohsaka, Masakazu Kondo, Tsukasa Matsubara, Toshihide Mimura, Hisaaki Miyahara, Shuji Ohta, Yukihiko Saeki, Kazuyoshi Saito, Hajime Sano, Kiyoshi Takasugi, Tsutomu Takeuchi, Shigeto Tohma, Tomomi Tsuru, Yukitaka Ueki, Jiro Yamana, Jun Hashimoto, Takaji Matsutani, Miho Murakami, Nobuhiro Takagi. Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study. *Mod Rheum*, 2:426-32, 2014.
2. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Takei S, Tanaka Y, Sano Y, Yamaguchi H, and Yamanaka H. Characteristics related to good effectiveness and safety with tocilizumab: Post-marketing surveillance of 7901 rheumatoid arthritis patients in Japan. *J Rheumatology*, in press.
3. Nishimoto T, Seta N, Anan R, Yamamoto T, Kaneko Y, Takeuchi T, and Kuwana M. A single nucleotide polymorphism of TRAF1 predicts the clinical response to anti-TNF treatment in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum*, 32:211-7, 2014.
4. Kurasawa T, Nagasawa H, Kishimoto M, Amano K, Takeuchi T, and Kameda H. Addition of another disease-modifying anti-rheumatic drug to

methotrexate reduces the flare rate within 2 years after infliximab discontinuation in patients with rheumatoid arthritis: An open, randomized, controlled trial. *Mod Rheum* 24:561-6, 2014.

5. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Sakamaki Y, van der Heijde D, Miyasaka N, and Koike T. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate: the J-RAPID randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheum*, 24:715-24, 2014.
6. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Iwai K, Sakamaki Y, van der Heijde D, Miyasaka N, and Koike T. Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: the HIKARI randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheum*, 24:552-60, 2014.
7. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Miyasaka N, and Koike T. Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients who could not receive methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the HIKARI study. *Mod Rheum*, 24:725-33, 2014.
8. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Miyasaka N, and Koike T. Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the J-RAPID study. *Mod Rheum*, 24:734-43, 2014.
9. Tanaka Y, Kubo S, Yamanaka H, Amano K, Hirata S, Tanaka E, Nagasawa H, Yasuoka H, and Takeuchi T. Efficacy and safety of abatacept in routine care of patients with rheumatoid arthritis: Orenzia as Biological Intensive Treatment for RA (ORBIT) study. *Mod Rheum*, 24:754-62, 2014.
10. Yamanaka H, Ishiguro N, Takeuchi T, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T, Uchida S, Akama H, Kupper H, Arora V, and Tanaka Y. Recovery of clinical but not radiographic outcomes by the delayed addition of adalimumab to methotrexate-treated Japanese patients with early rheumatoid arthritis: 52-week results of the HOPEFUL-1 trial. *Rheumatology*, 53:904-13, 2014.
11. Iwahashi M, Inoue H, Matsubara T, Tanaka T, Amano K, Kanamono T, Nakano T, Uchimura S, Izumihara T, Yamazaki A, Karyekar C, and Takeuchi T. Efficacy, safety, pharmacokinetics and immunogenicity of abatacept administered subcutaneously or intravenously in Japanese patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase II/III, randomized study. *Mod Rheum*, 7 April 2014.
12. Izumi K, Kaneko Y, Yasuoka H, Seta N, Kameda H, Kuwana M, and Takeuchi T. Tocilizumab is clinically, functionally and radiographically effective and safe either with or without low-dose methotrexate in active rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors. A single center retrospective cohort study (KEIO-TCZ study) at 52 week. *Mod Rheum*, online April 1, 2014.
13. Kaneko Y, Kuwana M, Kondo H, and Takeuchi T. Discordance in global assessments between patient and estimator in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis: associations with progressive joint destruction and functional impairment. *J Rheumatology*, 40:1061-66, 2014.
14. Takeuchi T, Matubara T, Urata Y, Suematsu E,

Ohta S, Honjyo S, Abe T, Yamamoto A, Miyasaka N, and the Japan Abatacept Study Group. Phase III, multicenter, open-label, long-term study of the safety of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate conventional or biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Mod Rheum* 24:744-753, 2014.

15. Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, Mukai M, Amano K, Tohma S, Tanaka Y, Namanaka H, and Miyasaka N. Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective multi-center, observational study in Japan. *Rheumatology, online September 24 2014*.
16. Kaneko Y, Koike T, Oda H, Yamamoto K, Miyasaka N, Harigai M, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, and Takeuchi T. Obstacles to the implementation of the treat-to-target strategy for rheumatoid arthritis and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis in clinical practice in Japan. *Mod Rheum, online June 20, 2014*.

2. 学会発表

Takahashi C, et al. EULAR 2014 (Paris)

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

3. その他

なし