

氏 名	むろさき たかまさ 室 崎 貴 勝
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 748 号
学位授与年月日	平成 30 年 2 月 15 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	関節リウマチにおける赤血球中 MTX-PG 濃度と MTX の有効性についての検討
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 寺 井 千 尋 (委 員) 教授 山 田 俊 幸 准教授 相 澤 健 一

論文内容の要旨

1 研究目的

メトトレキサート (MTX) を使用する関節リウマチ患者 (RA) において、赤血球中ポリグルタメート型メトトレキサート (MTX-PG) を用いて pharmacokinetics と pharmacodynamics を調べ、治療効果との関連性を検討する。

2 研究方法

42 人の MTX を新規導入した RA の患者において 24 週間、高速液体クロマトグラフ (HPLC) で赤血球中 MTX-PG の測定を行った。12 週以上同じ用量で MTX を継続した 56 人の RA の患者で、MTX 用量と赤血球中 MTX-PG の関連性を調べた。MTX-PG は MTX と結合しているグルタミン酸の数で MTX-PG1, MTX-PG2, MTX-PG3, MTX-PG4, MTX-PG5 と分けられる。臨床効果は、DAS28CRP の変化量 (Δ DAS28CRP) で確認した。

3 研究成果

MTX の用量と MTX-PG3 と MTX-PG4 と MTX-PG5 で中等度の相関を認めた。24 週時点で、MTX-PG2 と MTX-PG3 と MTX-PG4 と MTX-PG1-5 (MTX-PG1, 2, 3, 4, 5 の総和) は、 Δ DAS28CRP > 1.2 を達成した群の方が、 ≤ 1.2 の群よりも優位に高かった。24 週時点での Δ DAS28CRP > 1.2 と ≤ 1.2 を分ける MTX-PG1-5 の cutoff 値は 68.7 nM であった。開始 8 週時点で MTX-PG1-5 > 50.6 nM の 20 例のうち、8 週の時点で 7 例は改善が得られており、24 週時点で更に 11 例に改善が見られた ($p < 0.001$)。対照的に、開始 8 週時点で MTX-PG1-5 ≤ 50.6 nM の 9 例のうち、8 週時点で改善が見られた例はなく、24 週時点でもたった 1 例しか改善を認めなかった ($p = 0.500$)。

4 考察

今回の検討で赤血球中 MTX-PG 濃度に MTX の用量が関与するが、中等度の相関であり、その他の変数の影響について今後多変量解析で検討する必要がある。有効な MTX-PG1-5 濃度である 68.7 nM は、欧米での既報に近い値であった。開始 8 週時点で MTX-PG1-5 > 50.6 nM に達するかで、24 週での臨床効果が予測できる。

5 結論

赤血球中 MTX-PG は MTX の効果の指標となり、将来の臨床効果の予測にも有用である。

論文審査の結果の要旨

関節リウマチ治療のキーになる薬剤であるメトトレキサート (MTX) の効果予測マーカーの候補としての赤血球中のメトトレキサート・ポリグルタメート (MTX-PGs) 濃度と臨床効果についての研究である。研究は MTX 一定量を長期 (12 週以上) 使用している患者で MTX 投与量と MTX-PGs の関連をみる横断的研究と、MTX 使用開始時から前向きに経時的に MTX-PGs を測定し臨床効果との関連をみた縦断的研究の二つからなる。MTX-PGs の測定は HPLC を用い測定自体は研究協力者によるもので、申請者は検体を収集し HPLC の測定結果と臨床効果などの関係を統計的に解析した。

同様の研究は海外ではいくつか報告されているが日本人を対象としたものでは最初である。本法を日常臨床に応用するには設備・経費面で問題が多いと思われるが、MTX 投与量と MTX-PGs 濃度には関連がないこと、MTX 投与 8 週後の MTX-PGs により 24 週後の臨床効果を予測できるとする結果は説得力があり意義のある研究と考えられる。

すでに査読のある雑誌に掲載されており全体に大きな問題はないが、日本語化した論文では文章の重複や説明不十分な点などがありその訂正を要請した。

以上の点を含めて委員からの指摘部分が修正され、本論文を全員一致で合格と判定した。

試問の結果の要旨

研究内容のプレゼンテーションにおいて、まず関節リウマチの一般的な説明の後に、治療のキーとなる MTX の作用機序・代謝を説明し、その後研究内容の解説となった。スライド図表は概ね明瞭でわかりやすく、説明も過不足無く行っていた。質疑応答においては、臨床的部分については委員の質問に適切に回答することができたが、基礎的な質問には答えられないことがあり、

基礎的知識が不十分で十分に理解できていないと考えられた。すなわち赤血球内 MTX-PGs は数ヶ月の間に徐々に増加しプラトーに到達するが、これは骨髄において有核赤血球の時に MTX-PGs が作られるのであって成熟赤血球では作られないのではないか、そのため赤血球寿命との関係でこのような増加曲線になるのではないか、あるいは成熟赤血球も MTX や葉酸の取り込みや排出を行うのかなどの質問には答えられなかった。そこでこれらの質問には論文修正時に回答するように申し渡し、実際に基礎的事項を調べ直して質問に答えることができた。

事後の勉強で指摘された質問にも回答できており、論文の内容とあわせて、試験委員全員一致で合格と判定した。