

関節リウマチ患者の赤血球中メトトレキサート及び葉酸関連物質の
濃度測定による肝機能障害発現機序の解明

1. 観察研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。このような診断や治療の改善の試みを一般に「臨床研究」といいます。その一つとして、九州大学病院別府病院内科と九州大学病院薬剤部では、現在関節リウマチの患者さんを対象として、関節リウマチ患者の赤血球中メトトレキサート及び関連物質の濃度測定による肝機能障害発現機序の解明に関する「臨床研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、令和8年9月30日までです。

2. 研究の目的や意義について

関節リウマチ (RA) という病気は、自己の免疫が主に手足の関節を侵し、これにより関節痛、関節の変形が生じる病気です。その治療方法としては、手術療法、リハビリテーション、薬物治療があります。その中でも薬物治療では、メトトレキサート (MTX) が第一選択薬として用いられ、優れた関節破壊の抑制効果や生命予後の改善効果が認められています。一方で、MTX 投与患者さんの 30~90% に様々な副作用が発現し、その 30~40% で MTX の治療が中断されています。MTX の治療中断は関節破壊を不可逆的に進行させ、患者さんのクオリティ・オブ・ライフ (Quality of Life; QOL) を著しく損なうばかりでなく、生物学的製剤など次段階への治療変更に伴う医療費増大につながることから臨床的に問題となっています。このため、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、その後の患者さんの QOL や医療費の観点から重要と考えられます。本邦の RA 治療ガイドラインでは、MTX の副作用を予防・軽減する目的として、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ますが、その用法・用量に関する明確な根拠はありません。

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 患者さんを対象として、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ました。しかし、その詳細な機序の解明にまでは至っておりません。

そこで本臨床研究では、MTX の治療効果と副作用への関連性が報告されている MTX-polyglutamates (MTX-PGs) に着目しました。この MTX-PGs は赤血球中に存在し、MTX にグルタメートが 1~7 個付加し、赤血球中に安定して存在します。これまでに総 MTX-PGs 濃度と治療効果、総 MTX-PGs 濃度と肝機能障害との関連性が報告されています。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ありません。

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します。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します。

3. 研究の対象者について

本研究の対象者は、九州大学病院別府病院内科において令和3年9月1日から令和8年9月30日までに関節リウマチと診断された患者さんのうち、MTXの肝機能障害発現により葉酸5 mg/週から1.25 mg/日に変更した患者20名とします。また、比較対照群は葉酸5 mg/週を服用中でMTXの肝機能障害が無い患者20名を対象とします。

4. 研究の方法について

この研究への参加に同意いただきましたら、カルテより以下の情報を取得します。また、通常診療での採血に追加して、研究用の血液を5ml余分に採血させていただきます。採血は、葉酸の服用方法を変更した時点(0週)および変更後4週目、8週目、12週目、16週目、24週目の計6ポイントとします。比較対照群の葉酸5 mg/週服用患者では、任意のタイミングで研究用の血液を5ml余分に採血させていただきます。採血した血液は、遠心分離機を用いて赤血球を分離し、九州大学病院別府病院内科が所有する-80℃の冷凍庫で保存します。その後、赤血球は-20℃の状態九州大学病院別府病院から九州大学病院薬剤部に輸送します。

九州大学病院薬剤部での濃度測定方法は、解凍した赤血球を水で溶血させ、除タンパクを行ったのち液体クロマトグラフ質量分析計(LC-MS/MS)という濃度測定機を用いて赤血球中のMTX-PGs濃度と葉酸濃度および関連物質(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)の濃度を測定します。これらの濃度とカルテから得た下記の情報との関連性を検討します。

[取得する情報]

年齢、性別、身長、体重、罹患期間、薬物治療期間とその内容(MTXと葉酸および抗リウマチ薬の服用状況)、MTXと葉酸の最終服用時間

血液検査結果(赤血球数、白血球数、MCV、血小板数、AST、ALT、ALP、CRP、ESR)、消化器症状の訴え(口内炎、下痢)、圧痛関節数、腫脹関節数、患者VAS、医師VAS、HAQ(Health Assessment Questionnaire: RA患者の身体機能障害の程度を表す評価項目)

5. 個人情報の取扱いについて

あなたの血液や測定結果、カルテの情報をこの研究に使用する際には、あなたのお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。あなたと研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学病院別府病院薬剤部および九州大学病院薬剤部内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、あなたが特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、九州大学病院薬剤部・教授・家入 一郎の責任の下、厳重な管理を行います。ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

6. 試料や情報の保管等について

[試料について]

この研究において得られたあなたの血液は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学病院薬剤部において同分野教授・家入 一郎の責任の下、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

[情報について]

この研究において得られたあなたのカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学病院別府病院薬剤室および九州大学病院薬剤部において同分野教授・家入 一郎の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

また、この研究で得られたあなたの試料や情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、あなたの同意がいただけるならば、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えております。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

7. 利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じる事があります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。本研究に関する必要な経費は講座寄附金であり、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会

(窓口：九州大学 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082)

8. 研究に関する情報の開示について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

9. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	九州大学病院別府病院内科 九州大学病院薬剤部
研究責任者	九州大学病院薬剤部 准教授 副薬剤部長 江頭伸昭

研究分担者	九州大学病院別府病院内科 助教 木本泰孝 九州大学病院別府病院薬剤室 副薬剤部長 橋本昌文 九州大学病院薬剤部 薬剤師 佐々木恵一 九州大学病院別府病院薬剤室 薬剤師 虎石竜典 九州大学病院別府病院薬剤室 薬剤師 益口 賢 九州大学病院別府病院薬剤室 薬剤師 狭間淳輔	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名	役割
業務委託先	企業名等： 所在地：	

10. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、下記担当者までご連絡ください。

事務局 担当者：九州大学病院薬剤部 薬剤師 佐々木恵一
(相談窓口) 連絡先：〔TEL〕 092-642-5921
〔FAX〕 092-642-5938
メールアドレス：sasaki.keiichi.466@m.kyushu-u.ac.jp