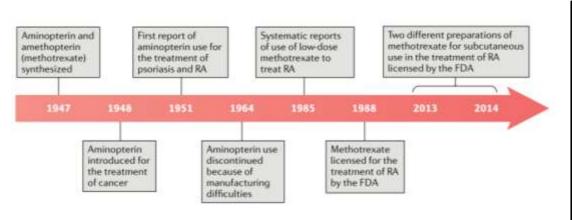


関節リウマチの治療②

メトトレキサート (MTX) について



1947年 開発. 白血病や悪性腫瘍に使用.

1951年 初めてRAで使用(aminopterinとして).

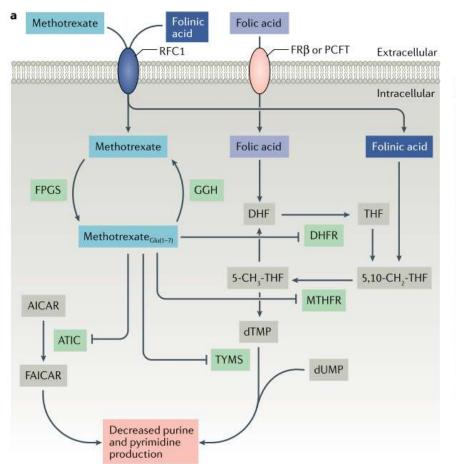
1980年代 MTXはRAを対象とした臨床試験で有効性を確認

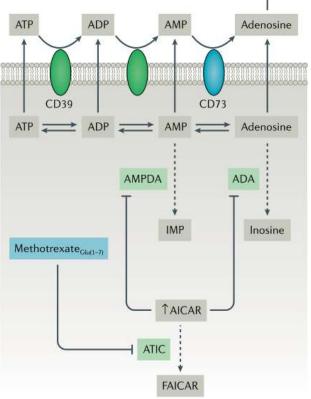
1988年 RA患者の治療薬としてFDAから認可

1999年 日本でも保険診療開始

- 内服アドヒアランス:週1回, 最大16mg (8錠)
- 薬価:メトトレキサート (後発品) 2mg 109.7円 12mg/週でも660円/週, 2640円/月
- 半減期6時間,18時間後には血中から検出されなくなる. しかし,組織内には数週間蓄積して残る.

MTXの作用機序。





Adenosine release

① 葉酸の活性化 (dihydrofolate→tetrahydrofolate) とATIC (5-aminoimidazole-4carboxamide ribonucleotide (AICAR) transformylase) を阻害して,プリンやピリミジン合成を抑制することで細胞増殖を抑える.

② ATICを阻害することで,AICARが蓄積すると AMPDAとADAを抑制してATP,ADP,AMPを 細胞外に放出.

それぞれCD39とCD73にアデノシンに分解. アデノシンは各細胞に抗炎症作用として作用.

Box 2 | Effects of adenosine on inflammatory cells26 Neutrophils · Inhibits oxidant generation Inhibits adhesion and recruitment Inhibits neutrophil extracellular trap formation Macrophages Increases M1 to M2 transformation Inhibits cytokine expression Inhibits osteoclast differentiation T cells • Inhibits T cell receptor-triggered activation Inhibits activation-induced cell death Inhibits FAS-FASL-mediated cell death • Increases regulatory T (T_{rea}) cell differentiation Mediates T_{eq} cell-mediated suppression of T cell proliferation **Endothelial cells** Increases barrier integrity Inhibits oedema formation Fibroblast-like synoviocytes Inhibits metalloproteinase production

MTXの作用機序

3 nitric oxide synthase uncoupling

dihydrobiopterin (BH2)から tetrahydrobiopterin (BH4,NO合成に必須の酵素)の還元を抑制. BH4がないと,過酸化水素などの活性酸素を生成.

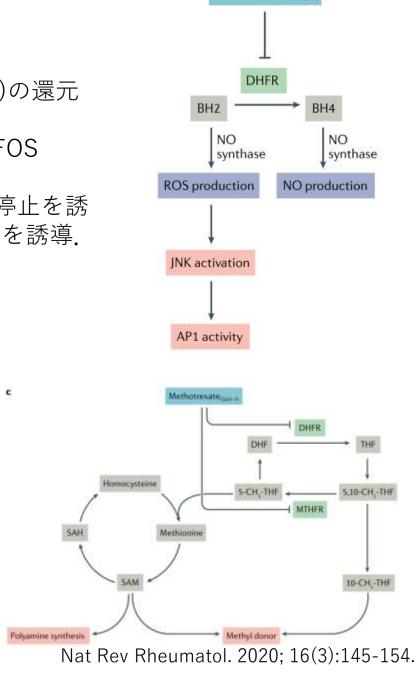
活性酸素が増加すると,JUN N- terminal kinases (JNKs) が活性化され,JUN-FOS heterodimer activator protein 1 (AP1)が活性化.

AP1の活性化は,TP53,CDKN1A,CDKN1B,CHEK2,BCL3,HRKなどの細胞周期停止を誘導し,アポトーシスに対する感受性を促進するタンパク質をコードする遺伝子を誘導.

④ Link RNA-p21の発現調整

lincRNA-p21は,アポトーシス阻害タンパク質をコードする多くの遺伝子の転写を抑制することで,p53を介したアポトーシス反応を制御. RAでは,p53とlincRNA-p21の両方の循環レベルが低下し,MTXにより健康な人のレベルまで回復.

- ⑤ JAK-STATシグナルの阻害
- ⑥ NF-κBシグナルの阻害
- ⑦ トランスメチル化の阻害



Methotrexate/ methotrexate_{Giutt-1}

MTXの作用機序

■ T細胞の影響

RAのT細胞は細胞周期チェックポイントシグナルやアポトーシスに抵抗性がある. また、T細胞が慢性的に活性化されることでNF- κ Bが活性化されていることでアポトーシスが抑制される. MTXは、T細胞による慢性的なNF- κ B活性を抑制したり、T細胞のアポトーシスの感受性を高める.

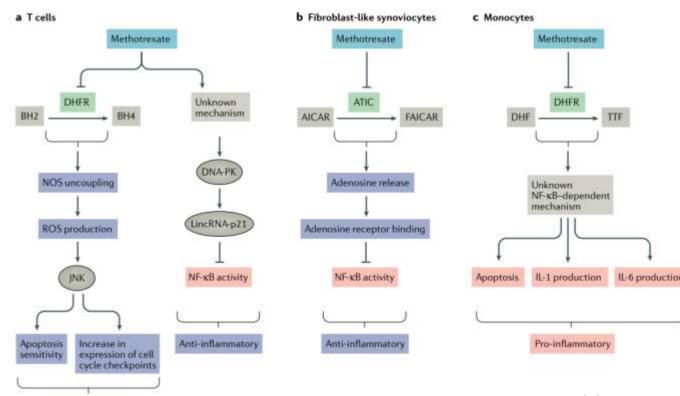
Anti-inflammatory

■ 線維芽細胞様の滑膜細胞 (FLS) の影響

RAではFLSの高いNF-κB活性が増殖,血管新生, 炎症に関与.FLSでは,NO synthase活性が低いの でadenosine経路が優勢となりNF-κBを抑制.

■ 単球の影響

MTXにて単球のアポトーシスを促進. また,MTXは単球でNF- κ B活性を亢進させIL-1, TNF,IL-6の産生を増加させる.これはMTX副作用の 口内炎や肺炎の原因になるかもしれない.



Nat Rev Rheumatol. 2020; 16(3):145-154.

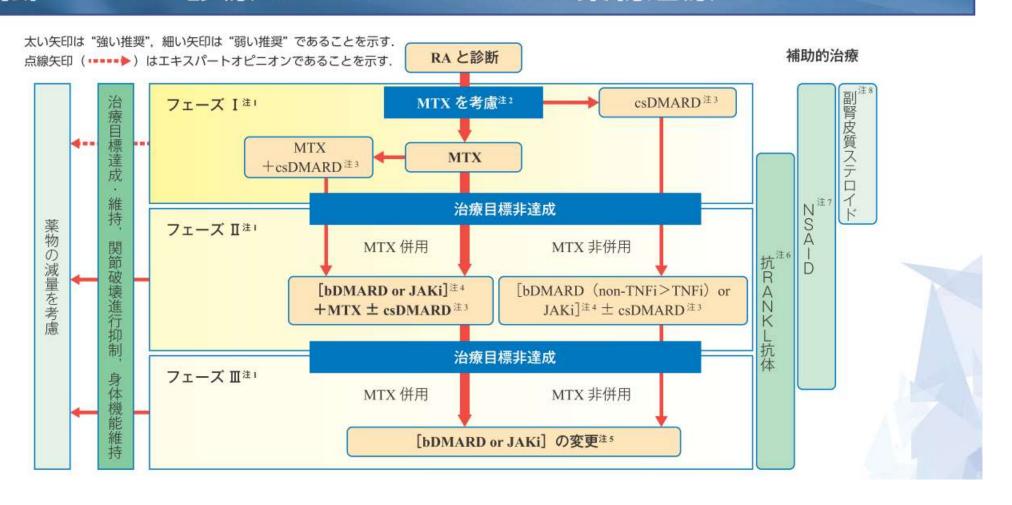
なぜMTXが第1選択薬なのか



有効性・安全性・薬剤費用負担のバランスが優れている

RAと診断したらまずはMTXを投与

関節リウマチ診療ガイドライン 2020 薬物治療アルゴリズム



MTXに関する推奨

通し推奨 番号	推奨	CQ	推奨文	推奨の 強さ	エビデンス の確実性	同意度 【9 点満点】
1	MTX 1	疾患活動性を有するRA 患者にMTX投与は有 用か?	疾患活動性を有する RA 患者に MTX 投与を推奨する.	強い	低 ⊕⊕○○	8.78
2	MTX 2	MTX 使用 RA 患者に葉 酸または活性型葉酸の 投与は有用か?	MTX 使用 RA 患者に葉酸の投与 を推奨する.	強い	低 ⊕⊕○○	8.59
3	MTX 3	MTX で効果不十分な RA 患 者 に、MTX と csDMARD の併用療法 は MTX 単独療法に比 して有用か?	MTX で効果不十分な RA 患者に、MTX と csDMARD の併用療法を推奨する(条件付き).	弱い	非常に低 ⊕○○○	7.76

MTXの投与方法

■~8 mg/週

- ✓ まずは, 6-8mg (3錠~4錠)/週の投与から開始. 副作用がないことを確認しながら16mg (8錠)まで 増量可能.
- ✔ 週1回, 1日1回投与が基本.
- ✔ 副作用(嘔気など)が強い時は分割投与も可能.
- ✓ 副作用予防(肝機能障害, 嘔気・嘔吐, 口内炎) のため葉酸を併用を推奨.
 - ※葉酸を何mgをいつ内服するべきか明確なエビデンスはない



···MTX の投与

関節リウマチ治療におけるメトトレキサート(MTX) 診療ガイドライン 2016年改訂版

MTXの副作用

用量依存性

- □ 消化器症状 (嘔気・嘔吐, 腹痛)
- □肝機能障害
- □□内炎
- □骨髄抑制

用量非依存性

- **■** MTX肺炎
- RA(MTX)関連リンパ増殖性疾患
- □感染症

▶ 予防可能:消化器症状, 肝機能障害

▶ 予防不可:口内炎,骨髄抑制,MTX肺炎,MTX関連リンパ増殖性疾患,感染症

MTX投与禁忌とスクリーニング

- •催奇形性
- ・汎血球減少やリンパ増殖性疾患のリスクあり
- ・肝障害のリスクあり
- ・腎機能障害で血中濃度が上昇する可能性あり
- ・胸水・腹水中のMTX濃度が上昇
- ・肺疾患があるとMTX肺炎のリスクになる

■表4 開始時スクリーニング検査

		末梢血検査(白血球分画,MCVを含む),赤沈,CRP					
血液検査	すべての患者	生化学検査(AST, ALT, ALP, LDH, アルブミン, 血糖, Cr, BUN, IgG, IgM, IgA)					
		HBs抗原,HCV抗体,IGRA/ ツベルクリン反応検査					
	⇒ HBs抗原除性	HBs抗体,HBc抗体 ※いずれかの抗体陽性なら HBV-DNA 測定					
	⇒ HBs抗原陽性	HBe抗原、HBe抗体,HBV-DNA					
尿検査	すべての患者	蛋白、糖、ウロビリノーゲン、尿沈渣					
	すべての患者	胸部×線検査(正面,側面)					
肺疾患関連検査	問質性肺炎や呼吸器合 併症が疑われる場合	経皮的酸素飽和度(SpO ₂),胸部 HRCT,間質性肺炎血清マーカー(KL-6/SP-D), β -D- グルカン,抗MAC-GPL IgA 抗体測定を考慮					

■表2 投与禁忌

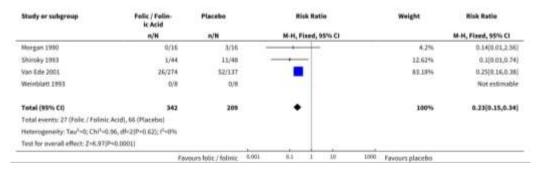
- 1. 妊婦または妊娠している可能性やその計画のある患者、授乳中の患者
- 2. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 3. 重症感染症を有する患者
- 4. 重大な血液・リンパ系障害を有する患者
- ① 骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、赤芽球癆の病歴のある場合
- ② 過去5年以内のリンパ増殖性疾患の診断あるいは治療歴のある場合
- ③ 著しい白血球減少あるいは血小板減少 上記の判定には以下の基準を目安とするが、合併症の有無などを考慮して判断する
 - ●白血球数<3,000/mm³,●血小板数<50.000/mm³
- 5. 肝障害を有する患者
- ① B型またはC型の急性・慢性活動性ウイルス性肝炎を合併している場合
- ② 肝硬変と診断された場合
- ③ その他の重大な肝障害を有する場合
- 6. 高度な腎障害を有する患者(判定には、以下の基準を参考とする)
 - ・透析患者や腎糸球体濾過量(GFR) < 30 mL/分/1.73m²に相当する腎機能障害
- 7. 胸水、腹水が存在する患者
- 8. 高度な呼吸器障害を有する患者(判定には、以下の基準を参考とする)
- ① 低酸素血症の存在(室内気でPaO₂<70 Torr)
- ② 呼吸機能検査で% VC < 80 %の拘束性障害
- ③ 胸部画像検査で高度の肺線維症の存在

葉酸併用の重要性

● MTX内服の(24-48時間)後に葉酸を併用すると、MTXの副作用が軽減する.

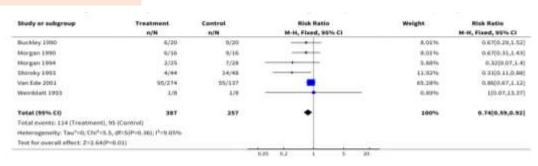
MTX<25mg/週に葉酸 (フォリン酸を含む)<7mg/週を加えることで,<u>消化器症状</u>,口内炎,<u>肝障害</u>,血球異常, MTX中断率,<u>関節炎</u>への影響を検討した6つのRCTのSystematic Review. [Cochrane Database Syst Rev.2013; 2013(5):CD000951.]

肝障害



Risk Ratio 0.23 [95%CI 0.15-0.34], NNT: 6

消化器症状



Risk Ratio 0.74 [95%CI 0.59-0.92], NNT: 11

圧痛関節

Study or subgroup	Folic o	r folinic acid	P	lacebo		56d. N	ean Differ	ence		Weight	Std. Mean Difference
	м	Mean(SD)	N	Mean(SD)		F	red, 95% C	1			Fixed, 95% CI
Morgan 1994	23	20.1 (16)	19	37.0 (12.2)						34.35%	0.17 -0.44,0.78
Shiroky 1993	35	11 (15.3)	29	31.1 (10.3)						52.55%	-0.01[-0.5,0.49]
Weinblatt 1993		26.5 (6.6)		24.5 (7.7)			+			13.1%	0.26(-0.72,1.25)
Total ***	66		56							100%	0.09(-0.27,0.45)
Heterogeneity: Tau ¹ =0; Chi ¹ =	0.13, dF-20P=0.6	5); (*=0%									
Test for overall effect: 2=0.49	(P=0.63)										
			Favour	dolic / fulisic	-20	-10	0	38	26	Favours cont	met

Standardized Mean Difference 0.09(-0.27 to 0.45) 統計学的な有意差なし

中断率

Analysis 3.5. Comparison 3 Folic or folinic acid versus placebo, Outcome 5 Total withdrawals.

Study or subgroup	Folic / Folin- ic Acid	Piacebo	Risk Ratio	Weight	Risk Ratio
T1 11 14 10 10 10	n/N	n/N	M-H, Fixed, 95% CI		M-H, Fixed, 95% CI
Buckley 1990	2/18	2/18		2.04%	1(0.16,6.35)
Morgan 1990	1/16	4/16 4		4.07%	0.25(0.03,2)
Horgan 1994	2/25	7/29	-	8,12%	0.32(0.07,1.4)
Shiroky 1993	6/44	37/48		16.56%	0.29(0.17,0.88)
Van Edw 2001	40/274	52/337		79.61%	0.38(0.27,0.55)
Weinblatt 1993	0.00	0/9			Not estimable
Total (95% CI)	305	255	•	100%	0.39(0.28,0.53)
Tutal events: 51 (Felic.) Felic	is: Acid), 82 (Placebo)		**		
Historogeneity: Tau ² =0; Chi ² =	1.25, df-4(P=0.87); l2=0%				
Test for overall effect: 2×5.00	(P=0,0001)		8 8 R R S		

Risk Ratio 0.39 [95%CI 0.28-0.53], NNT: 7

MTXの有効性

MTX単剤とプラセボを比較して,有効性と有害性を7つの研究 (2013年まで, n=717, MTX 5-25mg/週, 評価期間:12-52週)で評価したSystematic review. [Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(6):CD000957.]

ACR 50

Study or subgroup	Methotrexate e/N	Placebo n/N		M-H, Fixed	1777		Weight	Mick Batio Mill, Fixed, 95% CI
Strymi 1999 (ULTRA)	A2/182	9/110					100%	3.03(1.53,5.94)
Yersi (95% CI)	162	110			•		100%	3.03(1.33,5.90)
Total events: 42 (Methotroxate).	(9 (Placelin)							
Heterogeneity Not applicable								
Test for overall effect: Z=3.38(P+	100			- 02	- 17			
		Favours Placebo	0.001	0.0 1	30	3000	Evenurs Hetholicisate	

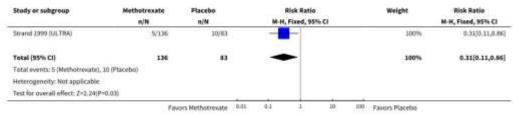
Risk Ratio 3.0 (95%CI 1.5-6.0), NNTB 7

HAQ-DI

Study or subgroup	Medi	hotrexate	P	lacebo	Mean Difference	Weight	Mean Difference
000000000000000000000000000000000000000	. 16	Mean(SD)	N	Mean(SD)	Fixed, 95% CI	7.752.40	Fixed, 95% CI
2.1.1 12 weeks							
Pinhoro 1793	14	0.4 (0.4)	14	0.5 (0.4)		16,82%	-0.14 0.41,0.13
Subtotal ***	34		14			16.82%	-0.14[-0.41,0.13]
Heterogeneity: Not applicable					120000000000000000000000000000000000000		
Test for overall effect: 2×1/P×0.325							
2.1.2 52 weeks					1440		
Strand 1999 (ULY9N)	168	1(15)	205	1.3 (0.5)	-	ES.1894	0.3(-0.42,-0.18)
Subtotal ***	100		101		-	83.18%	0.3[-0.42,-0.18]
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: 2=4.773P×0.0	001)						
Total ***	183		113		•	100%	0.27 0.39, 0.16
Hetwogeneity: Tauf-O; CN ^T -1.05; d	f=1(F=0.3	15-6.18%					
Test for overall effect: 2=4.760P<0.0	1300						
Test for subgroup differences. Chil-	1.09, 0/-1	(P=0.5), F=8.10	16.				

Mean Difference -0.27 (95%CI -0.39 \sim -0.16) NNTB 4

Radiographic progression



Total sharp score, erosion score, joint space narrowingでは差はない.

Risk Ratio 0.31 (95%CI 0.11-0.86), NNTB 13

Adverse Events

Study or subgroup	Methotrexate	Placebo	Risk Ratio	Weight	Risk Ratio
	n/N	n/N	M-H, Fixed, 95% CI		M-H, Fixed, 95% CI
5.1.1 12 weeks					
Pinheiro 1993	4/14	2/14	-	28.57%	2[0,43,9.21]
Weinblatt 1985	17/33	5/33	-	T1.43%	3.4[1.42,8.14]
Subtotal (95% CI)	47	47	-	100%	3[1.41,6.37]
Total events: 21 (Methotrexat	e), 7 (Placebo)				
Heterogeneity: Tau ¹ =0; Chi ⁴ =0).35, df=1(P=0.55); l ² =0%				
Test for overall effect: Z=2.86	P=G)				
Total (95% CI)	47	47	•	100%	3[1.41,6.37]
Total events: 21 (Methotrexat	e), 7 (Placebo)				
Heterogeneity: Tau ¹ =0; Chi ¹ =0).35, df=1(P=0.55); l ² =0%				
Test for overall effect: Z=2.86	P+00				

Risk Ratio 3 (95%CI 1.41~6.37), 重篤な有害事象は有意差なし 52週後には16%がなんらかの有害事象で投薬が中止された. Hiseshi Yamanuka - Eisako Itouse - Eiichi Tanska Ayako Nakajima - Atsao Taniguchi - Chihiro Terai Masako Hara - Tainske Tomatoz - Naoyuki Kamatan

Influence of methotrexate dose on its efficacy and safety in rheumatoid arthritis patients: evidence based on the variety of prescribing approaches among practicing Japanese rheumatologists in a single institute-based large observational cobort (IORRA)

MTX用量と副作用の関係

Cross sectional:2003年4月

IORRAコホートから、4578人のRAのうちMTX投与された2308人が対象

39名のリウマチ専門医のうち,12名が60名以上のMTX処方歴あり

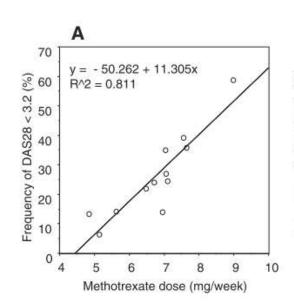
平均MTX 6.36mg/週

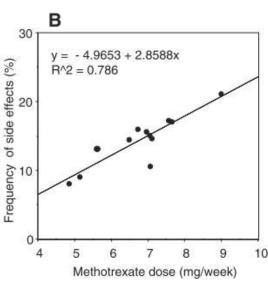
主な副作用は口内炎(17.7%),肝機能障害(14.6%),脱毛(9.8%),易疲労性(8.5%)、吐き(6.7%)

全体として29名(17.8%)がMTXを中止

MTX平均投与量が多いほど、DAS28<3.2の割合は増える. 一方、MTX平均投与量が多いほど、自己申告の有害事象は増える

肝障害と白血球減少と投与量は相関しなかった. 有害事象も許容範囲内のものが多い.





Mod Rheumatol. 2007;17(2):98-105.

MTXの継続率

- 1999年から日本で8mg/週が上限で保険適応.
- 海外では25mg/週まで使用可能であり,治療効果は用量依存性に増加.
- 2011年に日本で16mg/週までの増量が認められた.
- 日本人RAの273人で3年継続率 79.7%, 5年継続率 61.9%
 (平均MTX投与量5.5mg/週) [J Clin Rheumatol. 2007;13(2):73-8.]
- 日本人RAの1078例で5年継続率75.0%, 13年継続率51%
 [臨床リウマチ29:173~181, 2017]
- ノルウェーではRA, 乾癬性関節炎でMTXの2年継続率 66%
 (開始6か月時点のMTX 13.9mg) [Ann Rheum Dis. 2010;69(4):671-6.]

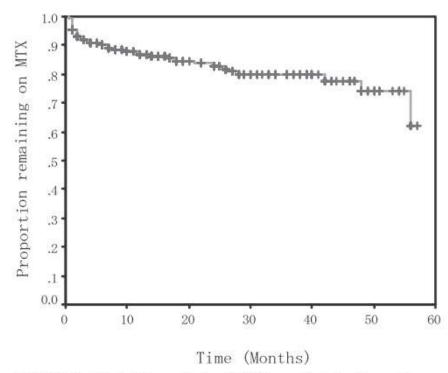


FIGURE 1. Life table analysis of MTX survival for the entire cohort (n = 273).

[J Clin Rheumatol. 2007;13(2):73-8.]

DMARDsの心血管への効果

■ RAの活動性が高いことはCV eventのリスクである.

24,989人を平均2.7年f/uし,活動性とCV riskを評価した研究では,時間平均CDAIが10低下すると21%低下,CDAI highからremissionになることで53%低下することが示された. [Arthritis Rheumatol. 2015 Jun;67(6):1449-55.]

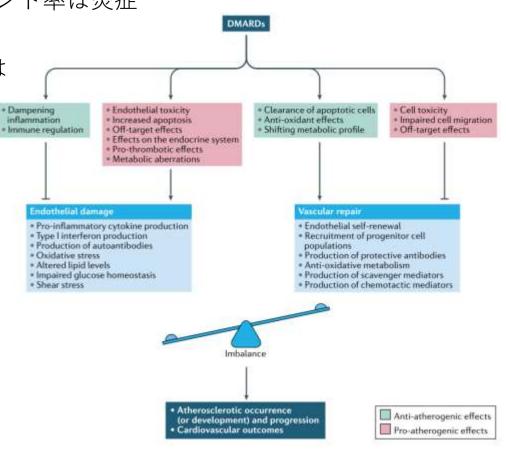
■ TNFiやJAKiでRA管理が進化しても依然として、RAの高いCVイベント率は炎症の制御だけでは説明できないかもしれない.

2011年までで評価した, 一般集団と比較したRAのCVイベント率は 48%高かった. [Ann Rheum Dis.2012;71(9):1524-9.]

- ①関節所見の改善だけでは、心血管イベントを減らせない.
- ②DMARDs自体やステロイドの、心血管修復機構の障害.
- ③DMARDs自体が、心血管リスク因子を悪化させる可能性.

DMARDsは心血管に対して、内皮障害と血管修復の抑制と促進の両面を持つ可能性あり.

リスクとベネフィットを考慮し投与する必要がある.



Nat Rev Rheumatol.2021;17(5):270-290.

RAと動脈硬化

滑膜から放出された炎症性サイトカインは、血管内皮細胞表面に接着分子の発現を亢進させ、T細胞や単球の分化を促進.

T細胞はTh1, Th17に分化して炎症性サイトカイン (IFN γ , IL-1 β), M ϕ からTNF, IL-6をさらに分泌. プラークの成長と不安定化に寄与.

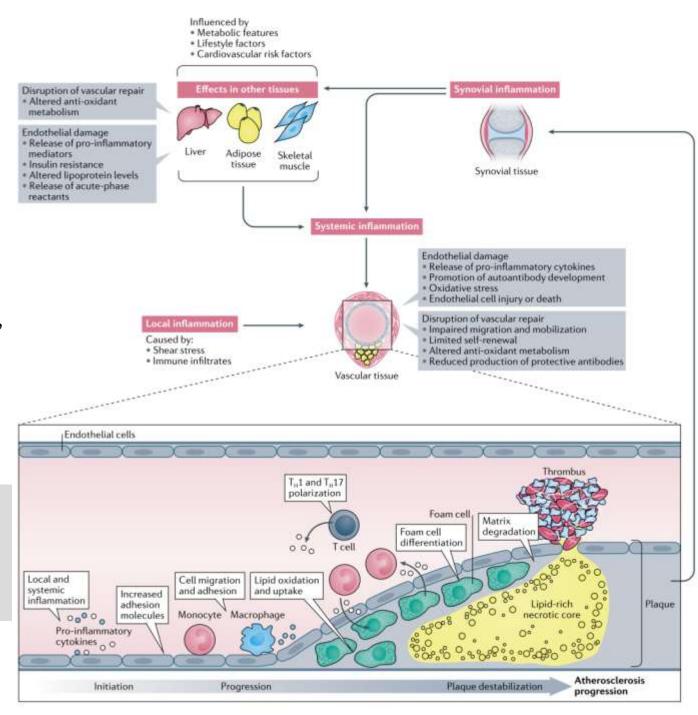
泡沫細胞を形成. 脂質の酸化や取り込みを促進して, 異常な血管新生やプラークを増大.

炎症性細胞は、組織因子の発現を増強しフィブリン形成。MMPはプラークを不安定にする。

人には血管修復機構があり,動脈硬化は内皮の損傷 と血管修復の間の不均衡の結果として起こる.

RAではこの修復機構が一部障害されている.

Nat Rev Rheumatol.2021;17(5):270-290.



Articles

Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study

Hon K Chol, Miguel A Hernán, John D Seeger, James M Robins, Frederick Wolfe

[Lancet 2002;359(9313):1173-7.]

- MTXは全死亡率を60%低下
- MTXは心血管関連の死亡率を70%低下
- 1981年から1999年に外来通院しているMTX内服歴のある1240人のRA患者を対象
- 主要評価項目:all cause mortality
- 副次評価項目:死因がコード化されたICD-9を用いて,心血管関連死亡か非心血管関連死亡.

588人にMTX投与され、そのうち191名が死亡

84名/191名 (44%)が心血管関連死亡.

	調整全死亡	Hazard	Ratio	0.4	(95%CI	0.2 - 0.8
--	-------	--------	-------	-----	--------	-----------

- □ 心血管死亡 Hazard Ratio **0.3** (95%Cl 0.2-0.7)
- 非心血管死亡 Hazard Ratio **0.6** (95%CI 0.2-1.2)

(スタチン併用の有無でも結果は変わらず)

■ 他のcsDMARDsと比較しても, Hazard Ratio **0.2** (95%Cl 0.1-0.7)

	ICD-9 code	Deaths	Hazard ratio (95% CI)*
All-cause mortality	All	191	0.4 (0.2–0.8)
Cardiovascular mortality	390-449	84	0.3 (0.2-0.7)
Non-cardiovascular mortality	<390 or >449	107	0.6 (0.2–1.2)
	1977		

	Deaths/ person-months	Hazard ratio (95% CI)*
Methotrexate	46/27 122	0.2 (0.1–0.7)
Other DMARD	64/25 287	1.0 (0.6–1.6)
Sulfasalazine	17/4253	0.9 (0.2-4.2)
Penicillamine	27/9348	0.8 (0.3-2.5)
Hydroxychloroquine	61/23 577	0.7 (0.3-2.2)
Intramuscular gold	50/24 451	1.9 (0.7–5.2)
No DMARD	19/14 771	Reference