

学位授与番号：乙 3 1 4 2 号

氏 名：小田原 俊一

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 28 年 3 月 9 日

学位論文名：

日本人炎症性腸疾患患者におけるチオプリン代謝能と副作用発現に関する前方視的検討

主論文名：

**A Prospective Study Evaluating Metabolic Capacity of Thiopurine and Associated Adverse Reactions in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease(IBD).**

(日本人炎症性腸疾患患者におけるチオプリン代謝能と副作用発現に関する前方視的検討)

学位審査委員長：教授 吉田博

学位審査委員：教授 池上雅博 教授 大西明弘

# 論文要旨

論文提出者名	小田原 俊一	指導教授名	大草 敏史
--------	--------	-------	-------

## 主論文題名

「A Prospective Study Evaluating Metabolic Capacity of Thiopurine and Associated Adverse Reactions in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD)」

(日本人炎症性腸疾患患者におけるチオプリン代謝能と副作用発現に関する前方視的検討)

Odahara Shunichi, Uchiyama Kan, Kubota Takahiro, Ito Zensho, Takami Shinichiro, Kobayashi Hiroko, Saito Keisuke, Koido Shigeo, Ohkusa Toshifumi.

PLoS ONE, 2015; 10(9): e0137798. doi:10.1371/journal.pone.0137798

## 要旨

日本人 IBD 患者におけるチオプリン代謝能と副作用発現の関連を検討するために、新規に Azathioprine (AZA) が投与された IBD 患者 50 人を対象に前方視的に観察した。副作用の有無を 52 週間観察し、Thiopurine S-methyltransferase (*TPMT*) 遺伝子変異、Inosine triphosphate pyrophosphatase (*ITPA*) 遺伝子変異の確認と、AZA の代謝産物である 6-thioguanine nucleotide (6-TGN) の濃度を 52 週間経時的に測定した。その結果、脱落 2 例を除く 48 例全例で *TPMT* 遺伝子変異は認められず、すべて野生型であった。*ITPA* (*94C>A*) 遺伝子変異は 19 例 (39.6%) 確認された。副作用は 14 例 (29.2%)、その中で白血球減少は 10 例 (20.8%) 認められた。白血球減少群では、非白血球減少群と比較し *ITPA* (*94C>A*) 遺伝子変異率が高かった (70.0% vs 31.6%,  $P < 0.05$ )。高 6-TGN 濃度 ( $450 \text{ pmol} / 8 \times 10^8 \text{ RBCs}$  以上) 患者での白血球減少は 14 例中 3 例 (21.4%) のみであり、白血球減少有無による群間比較では高 6-TGN 濃度率に有意差は認められなかった。*ITPA* (*94C>A*) 遺伝子変異群では、非変異群と比べて白血球減少率が有意に高かったが、19 例中 7 例 (36.8%) と高頻度ではなかった。平均 6-TGN 濃度は、*ITPA* (*94C>A*) 遺伝子変異群では非変異群と比較して有意差は認められなかったが、常に高値で推移した。白血球数と 6-TGN 濃度に負の相関は認められなかった。累積白血球減少非発現率は、*ITPA* (*94C>A*) 遺伝子変異群が非変異群と比較して有意に低かった。以上の結果より、日本人 IBD 患者における AZA 関連白血球減少の危険因子として、高 6-TGN 濃度以外の要因の存在が疑われ、*ITPA* (*94C>A*) 遺伝子変異が白血球減少発現の危険因子の 1 つと考えられた。

## 論文審査の結果要旨

小田原俊一氏の学位申請論文は主論文1篇からなり、主論文は Prospective Study Evaluating Metabolic Capacity of Thiopurine and Associated Adverse Reactions in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD) (邦題：日本人炎症性腸疾患患者におけるチオプリン代謝能と副作用発現に関する前方視的検討) と題する英文論文であり、2015年に PLoS One 誌 (IF 3.234) に発表されたもので、消化器・肝臓内科学・柏病院診療部長の大草敏史教授の指導による。

本研究では炎症性腸疾患の治療に汎用されているアザチオプリンにしばしばみられる副作用とくに白血球減少とチオプリン代謝能の関連性について、新規にアザチオプリンが投与される患者50名を対象に前方視的に52週間観察して検討した。チオプリン代謝能の指標としては Thiopurine S-methyltransferase (*TPMT*) 遺伝子変異、Inosine triphosphate pyrophosphatase (*ITPA*) 遺伝子変異と、アザチオプリンの代謝産物である 6-thioguanine nucleotide (6-TGN) の濃度などが52週間経時的に評価された。白血球減少は20.8%にみられ、そのリスク因子としては、*TPMT* 遺伝子変異および6-TGN濃度の高値などの関与は少なく、*ITPA* (*94C>A*) 遺伝子変異が白血球減少のリスク因子の一つであると結論された。

平成28年2月24日、池上雅博教授、大西明弘教授、大草敏史教授のご臨席のもと公開学位審査が開催され、小田原氏による研究概要の発表に続いて口頭試問が行われた。席上、以下の質問があった。

1. 副作用出現時期の多様性に対して投与量および用量依存性あるいは非依存性の違いが影響していないか
2. 併用薬による副作用との識別はどのように考えるか
3. 潰瘍性大腸炎の方がクローン病よりも副作用出現が多かったのは何故か
4. *ITPA* 遺伝子変異がありながら副作用が出現していなかった症例の臨床的特徴は何か
5. 白血球減少の原因として6-TGN濃度の高値以外にどのような血清マーカーや遺伝子異常が主に影響すると考えられるか
6. 血液中と細胞内の6-TGN濃度は並行しているか

7. 投与初期の 6-TGN 濃度と白血球減少の有無に関連性はないか
8. 2 例の脱落例の理由は何か
9. 白血球減少など副作用が女性に多い性差を示すのは何故か
10. 膠原病などの併存疾患の状況と副作用出現率に関連性はないか
11. 6-TGN 濃度と白血球数の間に軽微ながら有意な負の相関がみられるが、年齢、性別、BMI などの交絡因子を含めた解析が必要ではないか

以上の質問に対して、小田原氏は本研究成績および追加の検討、文献的考察、専門の臨床経験などからの的確に回答し、活発な議論が展開された。

池上教授、大西教授と慎重に審議した結果、本論文はアザチオプリン投与の炎症性腸疾患患者において、初めてアザチオプリン代謝産物 6-TGN 濃度の推移を長期間にわたり観察した報告であるとともに、チオプリン代謝能指標である *ITPA (94C>A)* 遺伝子変異がアザチオプリンの副作用リスク因子であることを示していることから、炎症性腸疾患の薬物治療において効果と安全性の評価に貢献する成績として臨床的に意義が大きく、学位申請論文として十分に価値あるものと認めた次第である。