

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	病態制御科学領域 消化器内科学教育研究分野 氏名 前田 高人
<p>(論文題目)</p> <p>Long-term efficacy and tolerability of dose-adjusted thiopurine treatment in maintaining remission in inflammatory bowel disease patients with <i>NUDT15</i> heterozygosity</p> <p>(<i>NUDT15</i> ヘテロ型炎症性腸疾患患者に対する寛解維持における用量調整チオプリン治療の長期有効性と認容性)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>【背景】Azathiopurine (AZA) および 6-mercaptoprine (6-MP) などのチオプリン製剤による免疫調節療法は炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease ; IBD) の寛解維持における重要な治療選択肢のひとつである。潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis ; UC) においては、ステロイド減量と寛解維持に関してチオプリン製剤が有意な効果を示すことが知られている。Crohn's disease (CD) においても、チオプリン製剤継続が再燃の抑制に有用であり、また二次無効の原因となる抗 TNF<math>\alpha</math> 抗体製剤使用時の抗薬剤抗体産生の抑制効果も報告されている。しかしながら、チオプリンの副作用として重篤な白血球減少ならびに脱毛が報告されている。近年、nucleoside diphosphate-linked moiety X-type motif 15 (<i>NUDT15</i>) 遺伝子の一塩基多型 (R139C) がチオプリンによる高度白血球減少と強い相関を示すことが明らかとなった。<i>NUDT15</i> R139C リスクホモ (T/T) 型の症例は高度の白血球減少と全脱毛が必発であり、チオプリン製剤の使用は原則回避すべきである。一方で、ヘテロ (C/T) 型の場合は副作用のリスクを考慮し低用量での使用が提案されているが、その有効性と安全性については未だ明らかではない。本研究は、当施設における IBD 患者の <i>NUDT15</i> R139C 多型とチオプリン治療成績について検討し、<i>NUDT15</i> C/T 型症例でのチオプリン製剤使用の有効性と認容性、ならびに至適投与量を明らかにすることを目的とした。【方法】2015 年 1 月から 2018 年 10 月までに当科で <i>NUDT15</i> R139C 遺伝子多型が解析された IBD 患者 210 例 (UC 103 例 ; CD 107 例) を対象とし、チオプリン治療歴、投与量、投与期間などについて診療録から遡及的に検討した。UC では、チオプリン製剤で寛解維持療法が施行された <i>NUDT15</i> C/C 型と C/T 型症例について累積非再燃率を比較し、また CD では、抗 TNF<math>\alpha</math> 製剤との併用療法が施行された C/C 型と C/T 型症例について累積非手術率を比較することで、C/T 型におけるチオプリン治療の有用性を検討した。【結果】<i>NUDT15</i> R139C 遺伝子型の頻度は、C/C 型が 158 例 (75.2%)、C/T 型が 46 例 (21.9%)、T/T 型が 6 例 (2.9%) であり既報と同様の傾向であった。チオプリン使用歴は C/C 型で 108 例 (68.4%)、C/T 型で 30 例 (65.2%) にあり、副作用による投与中止例は C/C 型 11 例 (10.2%)、C/T 型 3 例 (10.0%) で有意差は認めなかった。チオプリン維持投与量の中央値 (四分位範囲) は 6-MP 量換算で C/C 型で 0.48 (0.37–0.65)、C/T 型で 0.25 (0.19–0.36) mg/kg/日であり、チオプリン活性化代謝物質である 6-thioguanine nucleotides (6-TGN) 濃度は C/C 型で 328 (224–528) pmol/8<math>\times</math>10<sup>8</sup>RBC、C/T 型で 230 (104–298) pmol/8<math>\times</math>10<sup>8</sup>RBC と、いずれも C/T 型で有意に少なかった (順に <math>P = 0.0001, 0.0144</math>)。白血球減少 (WBC &lt; 3,000/<math>\mu</math>L) は C/C 型で 5 例 (4.6%)、C/T 型で 9 例 (30%) に認められ C/T 型で有意に多かった (<math>P &lt; 0.0001</math>)。C/C 型と C/T 型において 120 ヶ月間の累積チオプリン継続率を検討したところ、両者に有意差はみられなかった (<math>P = 0.8948</math>)。また、寛解維持療法でチオプリン</p>	

製剤により治療された C/C 型 32 例、C/T 型 14 例の UC 症例における累積非再燃率と、抗 TNF $\alpha$  製剤との併用療法を行った C/C 型 56 例、C/T 型 13 例の CD 症例における累積非手術率は、開始から 60 ヶ月間でいずれも有意差を認めなかった（順に  $P = 0.3389$ 、 $0.4216$ ）。導入期の白血球減少は両群ともに投与後 3 ヶ月から認め有意差は認めなかった。長期維持療法中の白血球数は 48 ヶ月以降で C/C 型に比し C/T 型で有意に低値であった。【考察】 *NUDT15* C/T 型 IBD 患者におけるチオプリン維持投与量は  $0.25 \text{ mg/kg/日}$ （6-MP 換算量）で C/C 型患者のほぼ半分であり、6-TGN 濃度も低い傾向であったが、白血球減少は C/T 型患者で有意に多くみられた。導入期の血球減少は投与後 3 ヶ月で認めたが、重篤な白血球減少（ $\text{WBC} < 1,000/\mu\text{L}$ ）を認めた症例はなく、多くの症例はチオプリン投与量の減量調整により長期の継続投与が可能であった。また、C/C 型と比較した UC での累積非再燃率ならびに CD での累積非手術率から、C/T 型でも C/C 型と同等の治療有効性を期待できることが示唆された。*NUDT15* 多型に基づいたチオプリン製剤の用量調整による寛解維持療法は、IBD の治療において最も重要な基本治療の一つと考えられる。