

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 号
------	---------

氏 名 三宅 忍幸

論 文 題 目

Azathioprine is essential following cyclosporine for patients with steroid-refractory ulcerative colitis

(アザチオプリンの投与はステロイド抵抗性潰瘍性大腸炎患者に対するシクロスポリン投与後に重要である)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

小寺 泰弘 


名古屋大学教授

委員

柳野 正人 

名古屋大学教授

委員

安藤 雄一 

名古屋大学教授

指導教授

徳 藤 亮 実 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、ステロイド抵抗性潰瘍性大腸炎(UC)患者におけるサイクロスポリン(CyA)持続静注療法後の結腸切除回避率を評価し、長期予後因子に関し retrospective に検討を行った。少なくとも5年以上の観察の結果、維持療法でアザチオプリン(AZA)を含む例と含まない例との間で統計学的有意差は認められた。尚、移植領域での長期 AZA 投与例に悪性腫瘍合併の報告があり、AZA 投与中は慎重な経過観察が望まれるが、本研究により AZA による維持療法は、ステロイド抵抗性 UC における CyA 持続静注療法後の長期予後を改善させる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ステロイド抵抗性 UC 患者が重症化した場合、外科的な全結腸切除が必要となるが、手術回避を目的とした CyA 持続静注療法の一時的な有効性についての報告がある。しかしながら、長期的な予後については不明な点が多く、今回 29 例における長期予後因子解析にて、CyA 投与後の維持療法での AZA が有効である可能性を示した。
2. AZA などチオプリン系薬剤は、チオプリンメチル転移酵素(TPMT)により不活性化されるが、薬物代謝酵素遺伝子多型分布には人種差があり、日本人の TPMT 遺伝子多型の分布は白色人種と異なることが知られている。日本人では TPMT*3C のヘテロ型に注意が必要とされる。TPMT 活性の低下は腫瘍効果を示すチオグアニンヌクレオチド(6-TGN)の細胞内濃度上昇をきたし、その毒性により高度の骨髄抑制につながり、場合によっては致死的となる。また近年、アジア人に多い遺伝子多型として NUDT15 遺伝子多型 R139C 多型が、チオプリン関連白血球減少や脱毛と強い相関を示すことが報告された。このことから、薬物代謝酵素の遺伝子多型解析を行うことにより、AZA 投与量を個別化することができ、安全で的確な治療が可能となると考えられる。
3. 免疫抑制剤による発癌機序については諸説あるが、オンコ関連ウイルス(EBV,HPV, HCV,HBV など)の増殖、免疫抑制能低下による腫瘍細胞の増殖、薬剤の直接的な発癌作用によるものなどが考えられている。AZA 長期投与による発癌は、DNA 修復と非癌性細胞におけるマイクロサテライト損傷が関与しているとされる。潰瘍性大腸炎患者での AZA による発癌に関しては、未だ議論の余地がある話題であるが、リンパ増殖性疾患や非黒色腫皮膚癌の発生頻度が増加するとの報告がある。このため、AZA 長期投与中は悪性腫瘍の発生に注意が必要と考えられる。

本研究は、ステロイド抵抗性 UC 患者の長期予後を改善させる為の治療法を確立する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	三宅忍幸
試験担当者	主査	小森弘	柳野と人	安藤雄一
	指導教授	後藤秀実		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. ステロイド抵抗性潰瘍性大腸炎治療の現状と展望について
2. アザチオプリン代謝関連酵素の遺伝子多型と薬物反応について
3. アザチオプリン長期投与による発癌性について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、消化器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。

学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	三宅忍幸
学 力 審 査 担 当 者	主 査	小寺泰弘	柳野正人	安藤雄一
	指導教授	待嶋秀実		

(学力審査の結果の要旨)

名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。