

潰瘍性大腸炎の治療指標としての局所薬物粘膜中濃度の評価に関する研究

山本, 由貴

<https://hdl.handle.net/2324/1931863>

出版情報：九州大学, 2017, 博士（臨床薬学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏名	山本 由貴			
論文名	潰瘍性大腸炎の治療指標としての局所薬物粘膜中濃度の評価に関する研究			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	増田 智先
	副査	九州大学	教授	家入 一郎
	副査	九州大学	准教授	江頭 伸昭
	副査	九州大学	准教授	廣田 豪

論文審査の結果の要旨

潰瘍性大腸炎は、大腸粘膜に潰瘍やびらんが生じることにより、下痢や粘血便、それに伴う腹痛を引き起こす慢性の炎症性疾患で、寛解と再発を繰り返すことが特徴である。潰瘍性大腸炎の治療は当初、腸管患部の外科的切除に限定されており、患者の身体的及び精神的負担が問題とされてきた。近年、薬物による内科的な治療法が次々と開発され、5-アミノサリチル酸（5-ASA、メサラジン）やステロイド、カルシニューリン阻害薬など免疫反応を調節する薬物のほか、生物学的製剤が使用される例も増え、薬物治療のみでも病勢の管理が可能となってきている。一方、罹患者数は増加傾向を示し、薬物治療への抵抗例も後を絶たないことから、依然として外科的介入（腸管部分切除）例が存在するなど、病勢の進展は患者の QOL に悪影響を及ぼすことが問題とされる。そこで本研究は、5-ASA 製剤とタクロリムスを対象として患部周辺である大腸粘膜中の薬物濃度が治療効果（病勢管理）と関連性を示すと仮説を立て、研究を実施することとした。まず大腸粘膜中の 5-ASA 濃度に及ぼす製剤の影響として、DDS (drug delivery system) 技術が用いられている時間依存型製剤と pH 依存型製剤での大腸粘膜中の 5-ASA 濃度及び不活性代謝物である Ac-5-ASA (N-アセチルメサラジン) を定量数値化し、局所メサラジン濃度が及ぼす臨床効果への影響について clinical activity index (CAI) を用いて評価した。次に、タクロリムスの治療効果に影響を及ぼす因子の検索として、CYP3A5 遺伝子多型と大腸粘膜中のタクロリムス濃度との関連について CAI を用いて評価した。

まず、粘膜中の 5-ASA 濃度と CAI 及び投与量の関連について調査したところ、製剤に関わらず 5-ASA 濃度と CAI の間には負の相関が見られ、5-ASA 投与量と 5-ASA 濃度との間には正の相関が見られた。以上より、5-ASA の効果を得るためには粘膜中濃度が重要であること、濃度維持のためには用量調節が必要であることが確認できた。また、CAI ≤ 3 の患者における粘膜中の 5-ASA C/D (血中濃度/投与量) 比 (中央値 (範囲)) は、pH 依存型製剤と時間依存型製剤でそれぞれ 0.21 (0.04-11.2) ng/mL・g、0.08 (0.03-3.05) ng/mL・g であり、統計学的な有意差が見られ (P = 0.048)、CAI ≥ 4 の患者においても、pH 依存型製剤でより高い傾向が見られた。

更に、粘膜中の 5-ASA/Ac-5-ASA の濃度比も、CAI に関わらず時間依存型製剤に比べ pH 依存型製剤で高い傾向が見られたことから、DDS の特徴が効果に繋がった結果だと考えられた。一方で、いずれの製剤でも個体間で 100 倍以上の濃度差があり、5-ASA の主要代謝酵素である NAT や薬物排出に関与する ABCG2 の遺伝子多型に影響を受けているものと思われた。本研究は、5-ASA 及び Ac-5-ASA の粘膜中濃度に関し、2 つの異なる 5-ASA 製剤で比較したのみならず、CAI \leq 3 の患者と CAI \geq 4 の患者を比較した初めての研究である。今回、pH 依存型製剤は大腸粘膜においてより高い 5-ASA 濃度を達成することができ、それが効果に繋がっている可能性を示した。しかし、製剤の種類に関わらず、5-ASA 濃度は NAT の活性や ABCG2 の発現量に加え炎症の程度に左右される可能性があるため、適宜用量の調節や製剤の変更が必要であると考えられた。

次に、タクロリムス治療における *CYP3A5* 遺伝子多型の影響について調査した。酵素タンパクの機能欠損を引き起こす*3 多型に注目し、*CYP3A5**1/*1・*CYP3A5**1/*3 と *CYP3A5**3/*3 の 2 群に分けて血中濃度 (mean \pm SD) を比較したところ、それぞれ 9.22 \pm 1.61 ng/mL と 10.12 \pm 2.77 ng/mL で有意差は見られなかったものの、投与量 (mean \pm SD) は、8.31 \pm 2.55 mg/day と 4.69 \pm 1.42 mg/day であり、*CYP3A5* *3/*3 で有意に少なかった (P=0.0036)。更に C/D 比 (中央値 (範囲)) は、0.93 (0.68-1.28) と 2.40 (0.78-4.07) であり、*CYP3A5* *3/*3 で約 2.5 倍高く、有意差が見られた (P=0.0076)。また、タクロリムス投与開始日 (day0)、投与開始 14 日目 (day14)、投与開始 30 日目 (day30) における CAI 変化率について調査したところ、day0 から day14 では *CYP3A5* *3/*3 で大きかったが、day14 から day30 では *CYP3A5* *1/*1 と *CYP3A5* *1/*3 でより高い変化率を示した (P=0.005)。以上より、*CYP3A5* 遺伝子多型情報がタクロリムスの初期投与量の決定に有益な情報であり得るだけで無く、*CYP3A5* 遺伝子多型情報によりタクロリムスによる治療効果の評価時期を変える必要があると考えられた。また、生検時点の血中濃度 (中央値 (範囲)) を *CYP3A5**1/*1・*CYP3A5**1/*3 と *CYP3A5**3/*3 で比較したところ、それぞれ 9.4 (3.1-17.6) ng/mL と 10.1 (7.3-11.6) ng/mL であり、有意差は見られなかったにも関わらず、粘膜中濃度 (中央値 (範囲)) は、0.046 (<0.001 (検出限界以下) -0.196) ng/mL と 0.080 (0.038-0.155) ng/mL で *CYP3A5**3/*3 が約 2 倍高く、粘膜中濃度/投与量比 (中央値 (範囲)) も、0.007 (<0.001-0.025) ng/mL \cdot mg と 0.012 (0.003-0.028) ng/mL \cdot mg であり、*CYP3A5**3/*3 で有意に高かった (P=0.039)。更に、タクロリムス内服後 30 ヶ月間に生物学的製剤を使用した患者は、*CYP3A5* *3/*3 の患者で有意に少なかった (オッズ比=7.5) ことより、治療効果には血中濃度だけでなく大腸粘膜中濃度も影響している可能性があると考えられた。本研究は、*CYP3A5* 遺伝子多型が臨床効果にも影響を及ぼすことを明らかにした初めての研究であり、遺伝子多型により治療効果の評価時期を調節する必要性が示唆されたのみならず、治療効果には患部組織中濃度も重要な役割を果たしている可能性があることも発見した。

これらの研究結果は潰瘍性大腸炎の薬物治療において粘膜中薬物濃度の評価を有用な治療指標の一つとして初めて見出したものであり、申請者は博士 (臨床薬学) の学位に値すると認める。