

氏 名	川 上 研
(ふ り が な)	(かわかみ けん)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 授 与 番 号	乙 第 号
学 位 審 査 年 月 日	平成 27 年 7 月 8 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 題 名	Effects of oral tacrolimus as a rapid induction therapy in ulcerative colitis (難治性潰瘍性大腸炎に対するタクロリムス急速導 入療法の有用性と安全性)
論 文 審 査 委 員	(主) 教授 内 山 和 久 教授 楨 野 茂 樹 教授 朝 日 通 雄

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背 景》

Tacrolimus (Tac)は本邦で開発された免疫抑制剤でこれまで肝移植後の他に全身型重症筋無力症、慢性関節リウマチなどの自己免疫性疾患の治療に用いられてきた。潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis; UC)においては、2006年にOgataらによって有効性が示され、2009年より難治性UCに対して用いられるようになった。現在、UCに対するTacの使用法としては0.05 mg/ kg/ dayを初期投与量として、10～15 ng/ mlの至適トラフ値に調節することが基本となっている。しかし、上記の使用方法では、経口摂取によるTacの吸収阻害や不十分な初期投与量により、有効血中濃度に到達するまでには1～2 週間かかり、難治性UC患者においては十分な症状の改善が得られず、外科手術を要することもしばしば経験する。このため、より効率的な投与方法の検討が望まれるが、これまで難治性UCの治療において、

厳密な摂食制限を行ったうえで、初期より十分量のTac (0.1mg/kg/day以上)を投与する急速導入(rapid induction ;RI)療法の有用性および安全性を検討した報告はなされていない。

《目 的》

難治性UCに対するTacのRI療法の有用性と安全性について前向きに多施設で検討した。

《対 象》

本試験に対して同意の得られた16歳以上の左側大腸炎型もしくは全大腸炎型で、臨床的重症度中等症以上の難治性UC患者かつ手術未施行例で、大阪医科大学消化器内科、兵庫医科大学内科学下部消化管科および大阪市立大学消化器内科の3施設に受診中の患者。

《方 法》

難治性UC患者に対して、入院の上、摂食を制限し、初期投与量を1回0.05～0.075mg/kgを1日2回 (0.1～0.15mg/kg/day) で開始し、目標Tacトラフ濃度を投与開始から2週までを10～15ng/ml、2週以降を5～10ng/mlとして、Tac投与量を調節した。評価はUCの臨床的活動度であるLichitiger clinical activity index(CAI、0～21)を用い、治療前後で比較して、治療によりCAIが4以下まで改善したものを寛解、CAIが10未満で、かつ3以上減少したものを奏功とし、RI療法開始後のTacトラフ濃度、治療開始後14日、28日での奏効率/寛解率および有害事象に関して検討した。

《結 果》

RI療法開始後3日目にはトラフ濃度の平均が目標に達し、1週間での目標トラフ濃度達成率は93.5%であった。CAIは投与後2日目には有意に低下し、奏効率 (14日後 : 73.1%、28日後 : 89.6%、寛解率 (14日後 : 31.4%、28日後 : 75.6%) と良好な結果が得られた。有害事象に関しては、腎機能障害や高血糖などはなく、中止することなく治療を継続することが可能であった。

《考 察》

従来の投与量 (0.05 mg/ kg/ day) の倍量 (0.1 mg/kg/day) で投与を開始し、摂食制限を併用する RI 療法により、CAI は治療開始後 2 日目には有意に低下し、1 週間以内に 90% 以上の症例で目標とするトラフ濃度を達成しており、難治性 UC の寛解導入療法における有用性が確認できた。また、この研究では、全例で有害事象により中止することなく治療を継続することが可能であり、安全性についても示された。比較することは困難ではあるが、既報である Ogata らが従来の投与方法で 2 週間以内の奏効率が 68.4%、また、初期投与は 0.1mg/kg/day ではあるが、その後厳密なトラフコントロールが得られていない Schmidt らの報告で 2 週間以内の奏効率が 52.3%であることを考えると初期投与量と厳密な摂食制限下での RI 療法が難治性 UC の早期の寛解導入へ大きく寄与する可能性が本試験で示唆されたと考えられた。しかし、結果的には多くの症例で、目標トラフ濃度を達成するために Tac の投与量が 0.15mg/kg/day 以上まで増量されていた。目標トラフへのより早期な到達が難治性 UC の寛解導入に有用であることから考えると、厳重な Tac 血中濃度のモニタリングは必要ではあるが、初期投与量を 0.15mg/kg/day 以上にすることで更なる良好な治療成績が得られる可能性も示唆された。

《結 論》

難治性 UC に対する Tac RI 療法が有用かつ安全な治療法であることが示された。

論文審査結果の要旨

カルシニューリン阻害剤である Tacrolimus (Tac) は難治性の潰瘍性大腸炎 (UC) に対して寛解導入を可能にする優れた免疫調整剤として、その有用性が実証されている。しかし、本邦におけるこれまでの投与量と投与方法では経口摂取により Tac の吸収が阻害されることもあり、効果的なトラフ濃度に達するまで 1~2 週間程度を必要としていた。その結果、内科的治療に奏効せず、外科的加療を必要とすることをしばしば経験してきた。そこで、より効果的な使用方法を検討することが課題となっている。

申請者は、今回の研究において、摂食制限下に Tac を従来の投与量 (0.05 mg/kg/day) の倍量 (0.1 mg/kg/day) 投与する急速導入(rapid induction ;RI)療法の難治性 UC に対する有用性と安全性について多施設で前向きに評価を行った。その結果、目標とするトラフ濃度到達までの時間が短くなり、1 週間以内に 90%以上の症例で至適トラフを達成することが可能となった。そして投与後短期間で高い奏効率 (14 日後 : 73.1%、28 日後 : 89.6%) と寛解率 (14 日後 : 31.4%、28 日後 : 75.6%) が示され、安全性も確認された。本研究は RI 療法の単一群のみであるため、既報と比較することは困難ではあるが、従来の治療成績を十分上回る可能性が示されたと考えられ、難治性 UC に対する有用かつ安全な治療法を示したものとして、意義あるものと考えられる。

以上により、本論文は本学学位規程第3条第2項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

World Journal of Gastroenterology 21(6): 1880-1886, 2015