

氏名(本籍)	くほみほ 久保美保(千葉県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第2643号		
学位授与年月日	平成13年3月23日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	小児急性白血病における6-メルカプトプリン維持療法の患者個人に対する最適化の試み		
主査	筑波大学教授	薬学博士	幸田幸直
副査	筑波大学助教授	医学博士	有波忠雄
副査	筑波大学助教授	医学博士	櫻井武
副査	筑波大学講師	医学博士	小島寛

論文の内容の要旨

(目的)

次世代医学の目標のひとつは患者個人個人に最もふさわしい医療を施すことにある。本研究では、小児急性白血病 (acute lymphoblastic leukemia : ALL) を題材として、どのような方法で個人を対象とした治療を見出しているかを、薬物の代謝と投与方法という2点に関して検討する。

(対象と方法)

1. チオプリンメチルトランスフェラーゼ (thiopurine S-methyltransferase : TPMT) 活性と遺伝子変異

小児 ALL の維持療法においては、6-メルカプトプリン (6-mercaptopurine : 6-MP) が使われている。6-MP はプロドラッグであり、生体内で種々の修飾を受ける。TPMT は 6-MP およびその代謝産物をメチル化し、6-MP の抗癌作用を抑制する。この TPMT 活性には大きな個人差があり、その酵素活性に影響を与える遺伝子変異が欧米で見出され、ALL 患者の TPMT 遺伝子診断の必要性がいわれている。しかしながら、日本においては TPMT 活性と遺伝子変異を調査したデータがないことから、TPMT の遺伝子変異を健常日本人について調べた。

2. 最適な 6-MP 投与方法の探求

6-MP は 1 日 1 回夕方方に内服する方が、予後がよいとされている。その理由の一つとして、夕方の方が早朝よりも 6-MP の血漿中濃度時間曲線下面積 (area under plasma concentration time curve : AUC) の大きいことが挙げられている。そこで、早朝空腹時と夕食後 2 時間という日常的な生活リズムの中で、患者に対してより負担のかからない、患者が投薬を忘れることなく守れる条件下での 6-MP の吸収・代謝を、小児 ALL 患者 5 名を対称に AUC を求め比較した。

(結果)

1. 日本人における TPMT 酵素活性と遺伝子変異

健常日本人 151 人の TPMT 酵素活性を測定した。赤血球内 TPMT 活性 (unit, nmol/h · 1 × 10⁹RBSs) は、平均 ± 標準偏差 (最低値 ~ 最高値) ; 13.27 ± 2.64 (4.16 ~ 19.82) unit で、中央値は 13.1unit であった。集団分布の評価を

probit 変換と normal test variable plot を用いて解析すると、4.16unit の低 TPMT 活性を示した 1 固体のみが他の集団とは異質の集団に属するものであり、本ヒストグラムは二相性をもつものと評価した。低活性側の 1 検体を除く集団 150 名の TPMT 活性は 13.33 ± 2.54 (8.16 ~ 19.82) unit であった。TPMT の酵素活性を測定したもののうち 143 名について TPMT 遺伝子を調べたところ、TPMT 遺伝子のひとつである TPMT * 3C のヘテロ接合者が一人確認され (0.3%)、TPMT * 2, * 3A, * 3B については一人も確認されなかった。TPMT * 3C のヘテロ接合であった 1 固体は、TPMT 活性の最も低い固体であった。

2. 6-MP 経口投与のタイミング

維持療法中の小児 ALL 患者 5 名における 6-MP 内服時の AUC の測定をした。最高血中濃度 (Cmax) は、夕食後 2 時間 ($141 \pm 42\text{ng/ml}$) よりも早朝空腹時 ($340 \pm 65\text{ng/ml}$) で高かった ($P=0.016$)。Cmax に到達する時間 (Tmax) は、夕食後 2 時間 ($138 \pm 18\text{min}$) よりも早朝空腹時 ($48 \pm 18\text{min}$) で早かった ($p=0.016$)。6-MP 投与後 5 時間までの AUC_{0-5h} は夕食後 2 時間 ($22.1 \pm 4.3\text{min} \cdot \mu\text{g/mL}$) よりも早朝空腹時 ($51.6 \pm 14.7\text{min} \cdot \mu\text{g/mL}$) で大きかった ($p=0.008$)。

(考察)

日本人においても TPMT 酵素活性の低い人が存在し、しかもその人は TPMT 変異遺伝子をもっていた。このことは小児 ALL 治療における 6-MP の使用に際して、強い副作用を避けるために、患者の TPMT 活性も念頭においた治療が求められることを示している。小児 ALL 治療では日本の多くの施設では、6-MP の夕方内服における予後の良好性から 6-MP を夕方服用している。本研究においては、6-MP 内服は夕食後 2 時間より早朝空腹時の方が、AUC という点に関してはよりよいことが示された。今後は早朝空腹時内服も検討しなくてはならないと考える。

審 査 の 結 果 の 要 旨

より適切な薬物療法を目指して、遺伝子診断を行い患者個々に最もふさわしい薬剤とその投与量を設定することがはじめられており、本研究では、小児急性白血病 (ALL) を題材として、薬物の代謝と投与方法という 2 点に関して検討したものである。小児 ALL に対する 6-メルカプトプリン (6-MP) の抗癌作用に影響を与えるチオプリンメチルトランスフェラーゼ (TPMT) 変異遺伝子が日本人にも存在し、TPMT 活性低下を伴っていた。このことは今後 6-MP の使用に際し、TPMT 変異遺伝子の遺伝子診断の日本時における必要性を示唆している。また、6-MP 投与の時刻に関しても、夕食後 2 時間より早朝空腹時の AUC が大きく、従来言われていたこととは異なり、早朝空腹時投与の有効性も考えられる。このことは小児 ALL 治療における 6-MP の使用に際して、強い副作用を避けるために、患者の TPMT 活性も念頭においた薬物の投与量設定が求められること、また、日本の多くの施設では、6-MP の夕方内服における予後の良好性から 6-MP を夕方服用しているが、薬物吸収の点からは疑問があることなど、本研究の成果は、臨床における薬物投与の適正化に大きく貢献することが期待される。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。