

論文審査の要旨	
筆頭著者（学位申請者）氏名	清川 智史
主論文の題目 および 掲載・審査委員	題 目 High Plasma Mycophenolate Acid Concentration in the Early Phase of Induction Therapy Predicts Good Renal Outcome in Lupus Nephritis. (寛解導入療法早期におけるミコフェノール酸の高い血中濃度はループス腎炎の良好な腎転帰を予測する)
	掲載誌 Modern Rheumatology 2019; (Epub ahead of print)
	主査 柴垣 有吾 副査 佐々木 秀郎 副査 市川 大介
[論文の要旨・価値] ループス腎炎(LN)は全身性エリテマトーデス(SLE)の半数で認められ、生命予後を規定する最も重要な臓器病変である。その治療には従来シクロフォスファミド静注療法(IVCY)が用いられてきたが、生殖機能障害等の有害事象が問題であった。近年、より安全なミコフェノール酸モフェチル(MMF)が寛解導入療法に有効であることが示されたが、その治療効果の指標となる MMF 代謝産物ミコフェノール酸(MPA)の血中濃度は種々の因子で修飾されるため、一律な投与量が適切かどうか不明であった。今回、日本人のループス腎炎患者の MMF を用いた寛解導入療法においてどの時期の MPA 血中濃度(MPA-AUC₀₋₁₂) が、既報で腎予後規定因子と同定された治療開始 12 週での完全寛解(CR)の予測因子となるかを明らかにすることを目的とした。一定の病理分類(III/IV 型)を呈し、MMF による寛解導入療法を施行した 10 名のループス患者を前向きに選定、治療開始 4 週および 12 週後に MPA の AUC やトラフ値を測定した。6 名が 12 週で CR となったが、CR 群は非 CR 群に比し、SLE/LN 罹患期間が短く、高体重、低アルブミンであった他、4 週 AUC が有意に高値であった。12 週 AUC および 4・12 週後のトラフ値は両群に有意差を認めなかった。さらに、既報で予後不良因子と同定されたベースの腎機能・尿蛋白量を共変量に加えた多変量解析では、治療目標とされる AUC>40 mg・h/L の 4 週での到達は 12 週 CR を予測する有意な因子として抽出された(OR 1.12 95%CI 1.01-1.45)。本研究は腎予後の規定因子である 12 週 CR の達成に治療早期である 4 週の MPA-AUC>40 mg・h/L 到達が重要で目標とすべきであるという実地臨床に非常に有用な情報を提供し、また、AUC によって早期に投与量を調整することが予後を改善する可能性を、さらに、アジア人では IVCY に比して成績が劣る可能性が指摘されている MMF ベースの導入療法の改良や、現在は保険適応でない AUC 測定の重要性を示した点で非常に意義深い研究であると思われた。	
[審査概要] 審査は 2020 年 1 月 16 日に主査および副査 2 名と 1 名の陪席者の出席の下、行われた。約 20 分間の PPT を用いたプレゼンテーションの後、45 分程度の質疑応答が行われた。PPT でのプレゼンテーションは研究の背景から、実際の内容、そして N 数が少ないなども含めた研究の限界や今後の研究展望を含め、非常に分かりやすいものであった。質疑としては、治療反応性に影響する病理組織による結果や解釈への影響、血中濃度測定タイミングとしての 4・12 週という選択や AUC のカットオフとしての 40 mg・h/L の妥当性、AUC 測定法として、報告の多い線形台形法でなくベイズ推定法を使用した理由、データのばらつきの理由やその解釈など、実際の研究の内容に加え、AUC が現時点で保険適応でない現状での今後の対応や代替策の提案、本研究を踏まえて、今後の解決が必要な重要課題など多岐に亘ったが、丁寧に真摯な態度にて、概ね適切な回答が成され、また、自身の研究での将来展望についても積極的に述べられた。	
最終試験結果の要旨	
[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価] 上記審査の結果から、その研究能力・専門的学識は博士として十分であることが理解された。審査の全体を通して、その態度は丁寧かつ真摯なものであり、医学博士に相応しい人格であると思われた。外国語は関係論文の一部をその場で和訳してもらうことで評価されたが、十分であると考えられた。 以上より、申請者の清川智史氏は学位授与に値すると考えられた。	