

学 位 論 文 審 査 要 旨      公開審査日 2014 年 2 月 26 日 (水)

報告番号： 甲 第 1619 号	氏名： 大里 洋一	
論文審査 担当者	主査 教授 羽生 春夫 印	副査 教授 松岡 正明 印
		副査 教授 森安 史典 印
<b>審査論文の題目：</b> メソトレキセート大量療法における排泄遅延による有害事象の後方視的調査		
<b>著 者：</b> 大里洋一、横山智央、六合紀与、伊賀千夏、黒川由衣、権藤麻子、藤本博昭、大屋敷一馬		
掲載誌：東京医科大学雑誌 第 70 卷 第 4 号 430-439		
<b>論文要旨：</b>		
<p>悪性リンパ増殖性疾患に対してメソトレキセート大量療法(HD-MTX)の有効性が報告されているが、MTXの排泄遅延により様々な有害事象の発症リスクが増加することが知られている。本研究では、血中 MTX 濃度を測定しながら、HD-MTX 排泄遅延頻度および排泄遅延による有害事象の出現状況を調査した。東京医科大学病院に悪性リンパ腫や急性リンパ性白血病などで入院し、HD-MTX を含む化学療法を施行し、血中 MTX 濃度を測定した 63 例 (148 エピソード) を対象とした。排泄遅延例についてはロイコボリン救援療法を行った。HD-MTX 施行例のうち MTX の排泄遅延は 28 エピソード (18.9%) にみられ、排泄遅延群では急性腎不全は 32.1% (排泄遅延なし 5.8% ; p=0.002)、粘膜障害は 28.6% (排泄遅延なし 5.8% ; p=0.0012) と有意に増加した。白血球減少症は 50.0% (排泄遅延なし 35.8% ; p=0.2414) で有意な増加はみられなかった。MTX 排泄遅延の原因として、MTX 投与前の腎機能、併用薬、MTX 投与方法、投与量との関連は明かではなかった。以上より、HD-MTX 投与による MTX 排泄遅延群では有害事象が高率に出現することから、MTX の迅速血中濃度モニターリングは、重篤な有害事象の回避のために重要であり、副作用の減少または軽減に有用である。</p>		
<b>審査過程：</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. MTX の排泄遅延の原因として腎機能との関連について適切な説明がなされた。</li> <li>2. MTX の排泄遅延の原因として MTX 代謝関連遺伝子の関与などの可能性についての説明がなされた。</li> <li>3. MTX の排泄遅延によって抗腫瘍効果が高まる可能性について適切な説明がなされた。</li> <li>4. MTX の排泄遅延による肝障害の副作用頻度について適切な説明がなされた。</li> <li>5. 腫瘍の悪性度や進展と MTX の排泄遅延との関連について適切な説明がなされた。</li> <li>6. 種々の MTX 代謝関連遺伝子との関連については、今後の研究課題であるとの説明がなされた。</li> <li>7. 院内における MTX の迅速血中濃度モニターリングのシステムが確立されている説明がなされた。</li> </ol>		
<b>価値判定：</b>		
<p>本研究は悪性リンパ増殖性疾患における HD-MTX 治療において、MTX の迅速血中濃度モニターリングにより、排泄遅延を早期に検出できることを明らかにした。血中 MTX 濃度を自施設内で測定することにより重篤な有害事象を回避でき、副作用の減少や軽減に有用であることを示した点で、学位論文としての価値を認める。</p>		