







## 学位論文審査の結果の要旨

※ 整理番号		ふりがな 氏 名	もりた みほこ 森田 美穂子
学位論文題目	Febuxostat for Management of Tumor Lysis Syndrome Including its Effects on Levels of Purine Metabolites in Patients with Hematological Malignancies - A Single Institution's, Pharmacokinetic and Pilot Prospective Study - (造血器腫瘍患者における腫瘍崩壊症候群に対する新規尿酸産生抑制薬フェブキソスタットの有用性とプリン代謝に関する検討)		
審査委員	主査 青木 耕史		
	副査 小林 基弘		
	副査 山内 高弘		
<p>腫瘍崩壊症候群（Tumor lysis syndrome, TLS）はがん化学療法に際して、がん細胞の崩壊時の逸脱物質に由来する高尿酸血症や電解質異常を来し、致死的な臓器障害を発症する Oncology Emergency である。血清尿酸値のコントロールが最重要であるが、従来薬アロプリノールは腎障害時に使用しにくい欠点を有する。そのため、申請者は、TLS における新規尿酸生成抑制薬フェブキソスタット維持用量での有効性評価、およびフェブキソスタットのプリン代謝に対する影響を前向き試験にて検討した。</p> <p>対象は初回化学療法が予定された、TLS 中間リスク群の造血器悪性腫瘍患者とし、腎機能程度に応じて維持用量（40-60 mg）によるフェブキソスタットの導入を行った。主要評価項目は化学療法 day 5 までに血清尿酸値 <math>\leq 7.5</math> mg/dL 到達とし、副次評価項目として腎機能、フェブキソスタットの薬物動態、尿酸前駆物質であるヒポキサンチンおよびキサンチンの血中・尿中濃度推移、加えて有害事象の評価とした。血清クレアチニン値、及び血清・尿中尿酸値は院内で測定し、血中フェブキソスタット濃度、血中・尿中ヒポキサンチンおよびキサンチンの濃度は液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS/MS）法により測定した。</p> <p>登録症例 10 名（男性 4 名、女性 6 名、年齢中央値 67 才、幅 52-79 才）の基礎疾患は急性白血病 6 名および悪性リンパ腫 4 名とする TLS 中間リスク群であった。フェブキソスタットは化学療法開始の 24 時間前より 7 日間以上継続し、推定糸球体濾過量（eGFR）30-90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> の 7 名で 40 mg、eGFR <math>\geq 90</math> mL/min/1.73 m<sup>2</sup> の 3 名で 60 mg を投与した。TLS 予防中の化学療法によって、血清尿酸中央値は開始前 8.0 mg/dL（3.2-10.6 mg/dL）から day 5 で 3.3 mg/dL（1.1-5.8 mg/dL）に低下（<math>p &lt; 0.0001</math>）し、全症例で化学療法中の血清尿酸値コントロールは達成された。血清クレアチニン値は開始前中央値 0.81 mg/dL（0.5-1.44 mg/dL）から day 5 で 0.72 mg/dL（0.57-1.35 mg/dL）に低下（<math>p &lt; 0.0003</math>）、eGFR は開始前中央値 56.4 mL/min（37.8-111.9 mL/min）から day 5 で 66.7 mL/min（49.2-126.5 mL/min）に増加（<math>p &lt; 0.038</math>）した。一方、血清ヒポキサンチンおよびキサンチン濃度は day 1 で <math>3.1 \pm 1.0</math> <math>\mu\text{g/mL}</math> と <math>5.6 \pm 1.5</math> <math>\mu\text{g/mL}</math> と増加し、day 7 には <math>1.2 \pm 0.4</math> <math>\mu\text{g/mL}</math> と <math>1.3 \pm 0.8</math> <math>\mu\text{g/mL}</math> まで低下した。尿中ヒポキサンチンおよびキサンチン濃度は day 1 で <math>94.3 \pm 31.0</math> <math>\mu\text{g/mL}</math> と <math>191.8 \pm 47.5</math> <math>\mu\text{g/mL}</math> と増加し、day 7 には <math>16.3 \pm 4.0</math> <math>\mu\text{g/mL}</math> と <math>58.5 \pm 12.1</math> <math>\mu\text{g/mL}</math> まで低下した。また、血清フェブキソスタットの血中最高値は投与 2 時間後に 40 mg 群（7 名）で <math>891.8 \pm 285</math> ng/mL、60 mg 群（3 名）で <math>770 \pm 242.7</math> ng/mL（<math>p = 0.80</math>, unpaired t-test）であり、腎障害による血中濃度の蓄積は認められなかった。痛風発作などフェブキソスタット関連と考えられる有害事象の出現は認めなかった。</p> <p>申請者は、TLS 中間リスク群に対するフェブキソスタット維持用量の有用性と安全性、及びプリン代謝への影響を初めて明らかにした。本研究は、新規薬剤を導入した新しい TLS ガイドラインの確立をめざすものであり、本学の医学博士論文としてふさわしい価値あるものと認める。</p> <p style="text-align: right;">（平成 年 月 日） 27 9 8</p>			

最終試験の結果の要旨

<p>※ 整理番号</p>		<p>ふりがな 氏 名</p>	<p>もりた みほこ 森田 美穂子</p>
<p>学位論文題目</p>	<p>Febuxostat for Management of Tumor Lysis Syndrome Including its Effects on Levels of Purine Metabolites in Patients with Hematological Malignancies - A Single Institution's, Pharmacokinetic and Pilot Prospective Study - (造血器腫瘍患者における腫瘍崩壊症候群に対する新規尿酸産生抑制薬フェブキシostatの有用性とプリン代謝に関する検討) -</p>		
<p>審査委員</p>	<p>主査 青木 耕史 副査 小森 基弘 副査 山内 高弘</p>	  	
<p>上記の者に対し、<u>口頭</u>により、学位論文を中心とした関連分野について試問 筆答</p> <p>を行った結果 <u>合格</u>と判定した。 不合格</p> <p style="text-align: right;">(平成 年 月 日) 27 9 8</p>			