

学位授与番号：乙 3 1 5 3 号

氏 名：町島 智人

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 28 年 7 月 27 日

学位論文名：

The safety and efficacy of acute graft-versus-host disease prophylaxis with a higher target blood concentration of cyclosporine around 500ng/ml

学位論文名（翻訳）：

(シクロスポリン血中濃度を 500ng/ml に目標とした急性GVHD予防法の安全性と有効性について)

学位審査委員長：教授 矢永勝彦教授

学位審査委員：教授 本間定教授 教授 颯川 晋教授

論文要旨

論文提出者名	町島 智人	指導教授名 相羽 恵介
<p>主論文</p> <p>The safety and efficacy of acute graft-versus-host disease prophylaxis with a higher target blood concentration of cyclosporine around 500ng/ml (シクロスポリン血中濃度を 500ng/ml に目標とした急性GVHD予防法の安全性と有効性について)</p> <p>Tomohito Machishima, Shinichi Kako, Hidenori Wada, Ryoko Yamasaki, Yuko Ishihara, Koji Kawamura, Kana Sakamoto, Miki Sato, Masahiro Ashizawa, Kiriko Terasako, Shun-ichi Kimura, Misato Kikuchi, Hideki Nakasone, Junya Kanda, Rie Yamazaki, Junji Nishida and Yoshinobu Kanda. Clinical Transplantation 2013;27:749-756</p> <p>背景・目的:造血幹細胞移植時の移植片対宿主病(Graft-versus-host disease:GVHD)予防には一般的にシクロスポリンとメトトレキサートが用いられる。しかし、シクロスポリンの投与方法や目標血中濃度は施設により多種多様であり、未だに至適な投与方法は確立されていない。本研究では病初期患者に対してシクロスポリン目標血中濃度 450~550ng/ml の設定で行われた造血幹細胞移植の有効性、安全性を検討する。さらにシクロスポリンの薬物動態に影響を及ぼす因子の評価を行った。</p> <p>方法:2007年6月から2011年9月までに施行されたシクロスポリンとメトトレキサートを急性GVHD予防とした使用した同種造血幹細胞移植の成人患者をCsA500群とCsA300群に分け後方視的に解析した。</p> <p>結果:腎障害、肝障害の発生頻度は、CsA500群とCsA300群と比較し同等の頻度であった。血流感染症、真菌感染症、サイトメガロウイルス感染症、出血性膀胱炎に関してもCsA500群とCsA300群の発症率に差は認めなかった。グレードIII以上のGVHDではCsA300群に急性GVHDの発症率が高い傾向にあった。多変量解析ではHLA不適合の存在とCsA300群が急性GVHDの危険因子として同定された。シクロスポリンのC/D比に影響を及ぼす因子としては、多変量解析でポリコナゾール、イトリコナゾールの投与とヘマトクリット22.6%以上が独立した因子として同定された。</p> <p>結語:シクロスポリンの血中濃度の目標を450-550ng/mLとした持続静注療法は有効かつ安全な急性GVHD予防法であると考えられた。</p>		

学位審査の結果の要旨

町島 智人（まちしま ともひと）氏の学位請求論文は主論文1編1冊よりなり、主論文は‘The safety and efficacy of acute graft-versus-host disease prophylaxis with a higher target blood concentration of cyclosporine around 500 ng/mL’（シクロスポリン血中濃度 500ng/mL を目標とした急性 GVHD 予防法の安全性と有効性について）と題するもので、Clinical Transplantation 誌に 2013 年に掲載されています。同雑誌の Impact Factor は 1.844 です。

研究結果の主論文に対し、平成 28 年 6 月 29 日に相羽教授ご臨席の下、本間定教授、颯川 晋教授と共に公開審査会を開催いたしました。審査では町島氏のプレゼンテーションの後、各審査委員より、2 群の背景臨床データの差異、群設定と両群への振り分け方、抗真菌薬投与によるシクロスポリン血中濃度への影響と副作用の有無、ヘマクリット値とシクロスポリン血中濃度との関係、シクロスポリンの測定法などにつき質問がなされました。これらに対し、町島氏は適切に回答いたしました。

本間、颯川両教授と慎重審議の結果、本委員会としては若干の thesis の文言の変更が必要なものの、学位請求論文として十分な価値があるものと認定しました。その後、町島氏は thesis の文言変更を行い、審査委員全員がその内容を確認し、承認いたしました。