



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	中等度催吐性化学療法を受ける消化器癌患者における血漿5-HIAA/サブスタンスPの濃度推移と悪心/嘔吐との関連に関する多施設共同前向き研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	村中, 徹人
Description	配架番号 : 2428
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13293号
Issue Date	2018-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/71901
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Tetsuhito_Muranaka_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 村 中 徹 人

	主査	教授	秋田 弘俊
審査担当者	副査	教授	本間 明宏
	副査	准教授	神山 俊哉
	副査	准教授	七戸 俊明

学 位 論 文 題 名

中等度催吐性化学療法を受ける消化器癌患者における血漿 5-HIAA/サブスタンス P の濃度推移と
悪心/嘔吐との関連に関する多施設共同前向き研究

(The Prospective Multicenter Study of Relation between 5-HIAA / Substance P Plasma Concentration
Transition and Nausea / Vomiting in Patients with Gastrointestinal Cancer Receiving Moderately
Emetogenic Chemotherapy)

申請者は、中等度催吐性化学療法を受ける消化器癌患者における血漿 5-HIAA およびサブスタンス P の濃度推移と悪心・嘔吐との関連に関する多施設共同前向き研究について発表した。

審査にあたり、まず副査の七戸准教授から、化学療法投与後 48 時間あるいは 72 時間でサブスタンス P の血中濃度の上昇が見られることは確証が得られているかどうかについて質問があり、申請者は、既報が少数例での検討の 2 報しかなく普遍的に確証が得られているものではないが、既報では上昇していると報告されている、と回答した。また、副査の七戸准教授から、サブスタンス P が上がらないので NK1 受容体拮抗薬を使わないという結論となるかどうかということについて質問があり、申請者は、中枢神経内のサブスタンス P 濃度を血中濃度が反映していない可能性があり、悪心嘔吐のハイリスクの症例に対しては制吐療法を強化するべきではないかと考えている、と回答した。また、副査の七戸准教授から、5-HIAA は悪心嘔吐がない方が高いという結果は、既報と同じような結果、予測された結果であるかどうかについて質問があり、過去に同様の検討を行った報告がなく、今回の研究が初めての報告であると回答した。次に、副査の本間教授から、今回サブスタンス P が上昇しなかったことはどういった原因が考えられるかと質問があり、申請者は原因の証明には至らないが、既報のようにシスプラチンを投与したときと今回の研究のように中等度催吐性化学療法を投与したときとで血中のサブスタンス P 濃度上昇の反応が異なる可能性がある他、今回の研究では血中のサブスタンス P 濃度が上がらなかったにもかかわらず約半数の症例で遅発性悪心が起こっていたことから、中枢神経系のサブスタンス P の濃度を血中サブスタンス P 濃度が反映していない可能性がある、と回答した。また、副査の本間教授から、今回の研究で若年者に遅発性悪心嘔吐が起こりやすいことが報告されたが何歳から若年とするのかについて質問があり、今回の検討では遅発性悪心嘔吐があった群の年齢中央値は 59 歳、なかった群の年齢中央値は 69 歳であったためその中間の 65 歳以上か未満かで区切るのが良いのではな

いかと考えている、と回答した。次に、副査の神山准教授から、学位審査発表スライドには含まれていたが本論文に統計学的手法に関する項目の記載が不十分であることについて確認があり、申請者は本論文に統計学的手法に関する項目を追記して再提出すると回答した。また、副査の神山准教授から、サブスタンス P の血中濃度推移のグラフ形式と、5-HIAA の血中濃度のグラフ形式とが異なる理由について質問があり、申請者は、2 群間を unpaired t 検定を行うという研究計画を立てサブスタンス P は元々の検定を行ったが、5-HIAA の変化率は大きな値を取る症例が散見されたため、生物統計の専門家の助言に従い Mann-Whitney U 検定を行って中央値を用いた図を用いた、と回答した。また、副査の神山准教授から、目標症例数に満たない症例数で研究が終了していることについて質問があり、申請者は症例登録期間が終了したため、目標症例数の 40 例にはわずかに満たないものの研究を打ち切ったと回答した。また、副査の神山准教授から、総括および結論において年齢についての記載がないことについて指摘があり、申請者は、追記して再提出する、と回答した。最後に、主査の秋田教授から、遅発性悪心がなかった群で 4 時間値の 5-HIAA 変化率が高い機序について質問があり、申請者は、機序の特定には至らないが、全例でパロノセトロンが投与された状態での測定値であり、体内のセロトニンが高値であった群はこれによる悪心嘔吐はほぼ防ぐことができており、逆に 5-HIAA の変化率が高くない群においてはパロノセトロンが投与された状態でも遅発性悪心が発生していることからセロトニン以外の要因で化学療法関連悪心嘔吐が起こったのではないかと考えている、と回答した。この質疑応答に関連して、主査の秋田教授から、5-HIAA が低い群ではどのような機序で悪心嘔吐が起こっているかについて質問があり、たとえばサブスタンス P 等、セロトニン以外の悪心嘔吐を引き起こす物質が関与していた可能性が示唆される他に、5-HIAA の変化率が低い群は高い群に比べて若年であったことから、悪心嘔吐を引き起こす物質が同様に体内で発現しても、それによる悪心嘔吐の閾値が低く感受性が高かった可能性もあるかもしれないと回答した。また、主査の秋田教授から、この研究の長所と短所について質問があり、申請者は、既報では高度催吐性化学療法を行った患者では血中サブスタンス P 濃度推移が遅発性悪心嘔吐の予測因子になるかもしれないという既報があったが、今回の研究で行われた中等度催吐性化学療法を行った患者における血中サブスタンス P 濃度は遅発性悪心嘔吐を反映しないことが判明し、また、4 時間時点での 5-HIAA 血中濃度の変化率でその後の遅発性悪心嘔吐を早期に予測できる因子といて用いることができるかもしれない、と回答し、その上で、中枢神経系内でのサブスタンス P の濃度を血中サブスタンス P 濃度が反映しているかどうかは明確な証拠がなく、また今回の研究は施設数が 4 施設での限られた症例数での研究であり多数例での検証ではない、と回答した。また、主査の秋田教授から、この研究をふまえて次にどのような研究を計画しているかということについて質問があり、申請者は中等度催吐性化学療法を行う患者の中で、悪心嘔吐のハイリスクな症例だけを集めて予防的制吐療法の強化が有用かどうかを検証する研究を行いたい、と回答した。最後に、副査の本間教授から、5-HIAA の測定結果が判明するまでの期間について質問があり、SRL に測定を依頼した場合、約 1 週間程度かかるが自施設で測定することができれば当日中に判明する、と回答した。

この研究内容は、欧州臨床腫瘍学会年次総会(2016)および同学会 20th World Congress on Gastrointestinal Cancer で高く評価され、今後、さらなる研究の発展が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。