審査の結果の要旨

氏名　那須　涼

本研究は、化学療法により誘発される悪心・嘔吐（CINV）が患者の QOL を著しく損ない、医療上および医療経済の観点からも不利益が多いことに着目し、血液内科領域の中等度/高度催吐性の化学療法における新規制吐剤アプレピタントの制吐効果を検討した研究である。その新規性は、他の領域と比べ化学療法の強度が高い造血器腫瘍の化学療法において、アプレピタントの効果を検証した点である。

本研究では、東京大学医学部附属病院血液・腫瘍内科において、中等度/高度催吐性の化学療法を行う患者を対象に前向きランダム化比較試験を施行し、従来の制吐療法であるセロトニン阻害剤のみの群と、さらにアプレピタントを追加した群で制吐効果を比較し、下記の結果を得ている。

1．　化学療法開始より 10 日間にわたり嘔吐なく、制吐剤の追加投与も必要となかった（CR: complete response）患者は、アプレピタント群で有意に多いことが示された。特に、中等度/高度催吐性薬剤の投与から 24 時間後以降の遅発期において CR を達成できた患者は、アプレピタント群で有意に多かった。

2．　アプレピタントの投与により、有意に嘔吐を予防することができた。しかし、制吐剤の追加投与を減らすことはできなかった。また、アプレピタントの投与では化学療法中の悪心を軽減することはできず、悪心の予防には従来とは異なる機序をもつ薬剤が必要と考えられた。

3．　患者の摂食状況に関する調査では、悪心の有無が摂食量と有意に相関していた。アプレピタントの投与では、摂食量を有意に改善させることはできなかった。摂食量は悪心の有無と有意に相関しており、化学療法中の QOL の向上には悪心の予防も欠かせないことがわかった。

4．　CR の達成に関して解析したところ、「アプレピタントの使用」以外には「原疾患」と「化学療法のレジメン」が CR の達成に有意に相関していた。詳細を検討したところ、白血病に対する化学療法のレジメンでは、従来の制吐療法のみでも CR を達成する率が高いことが判明した。このことから、造血器腫瘍に対し中等度以上の催吐性薬剤を使用する化学療法のすべてでアプレピタントが必要なわけではないと考えられた。

5．　アプレピタントが奏効しやすい因子を解析したところ、「年齢（60 歳以上）」と「ステロイドを含む化学療法」においてアプレピタントがより制吐効果を発揮することが示された。ステロイドを含む化学療法が有意な奏功因子として挙がった背景には、ステロイドそのものに制吐効果があり、アプレピタントとの併用でさらに制吐効果が増強されたと考える。造血器腫瘍に対する化学療法では、もともとステロイドを含むレジメンも多く存在し、制吐目的のデキサメタゾンの併用を行いにくいが、そのような場合でもセ

ロトニン阻害剤にアプレピタントを加えることで十分な制吐効果を得られると考えられた。

６．　本研究では化学療法のレジメンによってアプレピタントの制吐効果に差を認めた。特に、長期間にわたり抗癌剤を投与する移植の前処置としての化学療法でアプレピタントの効果が薄かった。これはアプレピタントの保険上可能な投与期間が化学療法の期間より短かったためと考えられ、アプレピタントの投与期間について、今後さらなる検討が必要なことが明らかとなった。

７．　アプレピタントの投与によると考えられる有害事象は認めなかった。

以上、本論文は造血器悪性腫瘍に対する中等度/高度催吐性の化学療法において、新規制吐剤であるアプレピタントの有用性を明らかにした。本研究は今まで十分な検証が行われていなかった造血器腫瘍領域における CINV の予防に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。