

## 博士論文の審査結果の要旨

専攻	医学専攻	分野	臨床医学研究
学籍番号	19M3016	院生氏名	山田 健太
通学キャンパス	東京赤坂キャンパス		
論文題目	Usefulness of Global Longitudinal Strain-Guided Management in Preventing Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Inhibitor-Induced Myocardial Damage (邦題: 抗ヒト上皮成長因子受容体2ヒト化モノクローナル抗体投与による心機能障害を予防するための Global Longitudinal Strain を用いたフォローアップの有用性の検討)		
審査結果(枠で囲む)	合格		不合格
<p>&lt;審査結果の要旨&gt;</p> <p>1. 主論文について</p> <p>抗ヒト上皮成長因子受容体2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2: HER2)に対するヒト化モノクローナル抗体薬であるトラスツズマブは、HER2 陽性の乳癌や唾液腺癌の治療に広く使用されている。しかし、その重大な副作用の一つに心機能障害がある。一方、トラスツズマブの投与中止は死亡リスクを有意に上昇させることが報告され、同薬を中断することなく治療を完遂することが重要である。本研究では、心臓超音波検査において左室駆出率(LVEF)よりも鋭敏な指標とされる Global Longitudinal Strain (GLS)を用いた患者追跡がトラスツズマブによる心機能障害の発症や同薬の投与中止を減少させるか否か、retrospective に検討した。対象は、2017年4月から2020年8月までに三田病院の腫瘍循環器外来を受診した乳癌または唾液腺癌患者67名を対象とし、1・3・6コース目で癌治療関連心機能障害 (Cancer therapy-related cardiac dysfunction, CTRCD: GLS15%以上の低下またはLVEF10%以上かつ53%未満への低下と定義)を示した患者を、心保護薬(RAS系阻害薬、□遮断薬)による薬物療法施行群(プロトコル群)と非施行群(コントロール群)に分けた。その結果、心原性を理由としたトラスツズマブ投与中止(Primary endpoint)は、プロトコル群1例(2.4%)、コントロール群で6例(24.0%)であり(P=0.009)、LVEF低下(Secondary endpoint)もプロトコル群2例(4.8%)、コントロール群6例(24.0%)と、共にプロトコル群で有意に少なかった。これらの結果から、トラスツズマブによる抗癌剤治療を受けた患者において、GLSを活用した追跡法により同薬の中止やLVEFの低下を減少させることが示された。</p> <p>2. 審査経過について</p> <p>2022年12月9日に本学成田キャンパスで審査を行った。初めに山田氏による研究内容の発表(約20分)を英語で行い、続いて日本語で口頭試問(約40分)を行った。</p> <p>3. 口頭試問の結果について</p> <p>3名の審査員から、主に以下のような質問が出た。①トラスツズマブの心毒性の機序、②心機能評価におけるGLSとLVEFの違い、③心保護薬の予防的投与の可否、④癌のステージとトラスツズマブの有効性との関係、⑤アントラサイクリン系抗癌剤との併用、⑥MANTCORE試験(心保護薬の全例投与、Negativeな結果)とSUCCOUR試験(LVEF低下例への心保護薬の投与、Positiveな結果)の違いに関する考察、⑦CTRCDに対する心保護薬(RAS系阻害薬、□遮断薬)の作用機序、⑧研究デザインとしてのRetrospectiveとProspectiveな内容の確認、⑨プロトコル群とコントロール群の経時的な対応の詳細、⑩プロトコル群とコントロール群の群分けの詳細、⑪英文論文におけるいくつかの誤記。これらの質問に対して、山田氏は適切に応答した。また、本研究の限界についても適切に認識していることが確認された。</p> <p>4. 合否判定</p> <p>以上の結果から、審査員全員が、本論文が山田氏に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値があると認めた。</p>			
論文審査担当者	主査	下川 宏明	
	副査	堀口 淳	
	副査	潮見 隆之	