

## 論文審査の結果の要旨

坂口浩三氏（国際医療センター呼吸器外科・講師）の学位審査委員会は、委員全員が出席し平成29年3月14日に毛呂山キャンパス本部棟アドミッションセンターにおいて開催された。始めに申請書類により資格条件の確認が行われ、学位申請者として適格と判断された。

申請論文「Pharmacokinetic evaluation of intrapleural perfusion with hyperthermic chemotherapy using cisplatin in patients with malignant pleural effusion（悪性胸水貯留に対するシスプラチンを用いた胸腔内温熱化学灌流療法の薬物動態の検討）」は申請者を筆頭著者、代表指導教員の金子公一教授、指導教員の小林国彦教授、石田博徳准教授を共著者として2017年に「Lung Cancer」誌に掲載された論文である。

申請者より以下の要旨で学位申請論文の内容に関して発表が行われた。

本研究はがん性胸膜炎に対する胸腔内温熱化学灌流療法の有効性を示し、胸腔灌流液中のフリープラチナ濃度との関連を検討した論文である。通常施行されるチューブドレナージ後の胸膜癒着術の成功率は64%前後であるが、胸水制御率の向上を目的として、著者らは対象20例（肺癌8例、悪性胸膜中皮腫7例、他5例）に対してシスプラチンを用いた胸腔内温熱化学灌流療法（IPHC）を施行した。方法は全身麻酔下で患側胸腔内を43℃、1L/分で60分間の灌流加温を行った。その際に血漿中プラチナ濃度と灌流液中のフリープラチナ濃度を経時的に測定し、胸水制御率ならに有害事象との関連性を検討している。3カ月後の胸水制御率は100%と良好であり、有害事象はグレード1の腎障害と嘔気のみであることから、胸腔内温熱化学灌流療法は安全に施行でき有効性の高い治療法であることが示された。灌流液中フリープラチナのAUC（血中濃度曲線下面積）は $26.3\mu\text{g/ml} \times \text{hr}$ であり、同量静脈内投与に比べて約8倍と格段に高く、胸水制御の裏付けになると考えられた。

引き続き、質疑応答が行われた。審査委員からの質疑応答内容は以下の通りである。

Q：胸腔内温熱化学灌流療法を胸腔鏡下で施行したのはなぜか。

A：温熱化学灌流療法に加え胸膜生検（特に中皮腫の場合）を行うためである。また十分な換気を保つため全身麻酔下で行っている。

Q：シスプラチン80mg＋生食2000ml、42.5℃で1時間加温に条件を設定した理由は何か。

A：従来の報告ではシスプラチン投与量は100～200mgなどが多い。しかし日本人の抗がん剤感受性が欧米人に比べ高いこと、点滴でシスプラチンを用いた場合の1回投与量が80mgであることを考慮し、仮に全量吸収された場合における安全性を考慮してこの投与量を設定した。

Q：今後さらにシスプラチンの投与量を増量することは検討されるか。

A：現在の投与量で十分に胸水は制御できているので、あえて上げる必要はないと考えている。逆に投与量をもう少し減量してもいいかと考えている。

Q：研究計画書には40例の予定とあるが、論文では対象が20例しかないのはなぜか。

A：プラチナの濃度を測定できたのが20例であったためである。

Q：申請者が本研究で実際に担当されたのはどの部分か。

A：研究計画、システム構築、手技、結果解析を行った。

学位申請者は適格かつ誠実に回答し、自らが中心となり研究を行い、かつ研究内容に関する十分な知識を有していると判定した。本研究は優れたジャーナルに掲載されており、臨床的に価値の高い内容である。

ただし審査会で研究倫理に対して追加の確認事項が指摘されたため、研究開始時の平成 17 年 6 月 29 日付で提出された倫審査申請書の記載内容を確認したところ、薬物動態の検討に関する記載が確認できたため、最終的に本研究は倫理的に問題ないと判定した。さらに①論文における統計解析手法について、②本研究が他の報告と異なる新しい点は何かという問いに対して回答が不十分であった点に関して、後日提出された回答を確認した。また学位申請書に記載の不備が見られたため後日修正されたものを確認した。

以上より審査会は申請者が十分な学識と経験を有しており、研究者としての見識と人格は博士号にふさわしいと判断された。よって学位審査委員会は申請者を適格と判定することとした。