

氏名（本籍） ^あ ^へ ^{けんたろう} 阿部 健太郎（東京都）
学位の種類 博士（薬科学）
学位記番号 甲第50号
学位授与の日付 2022年3月19日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
学位論文題目 **メトトレキサート大量療法時における肝機能
障害発症要因の検討および対策に関する研究**

論文審査委員 （主査）教授 宮崎 智
教授 秋本 和憲 准教授 横山 英志
教授 西川 元也 准教授 真野 泰成

論文内容の要旨

骨肉腫は、腫瘍性の骨・軟骨もしくは類骨基質形成を特徴とする悪性骨腫瘍である。本邦における骨肉腫の年間発生数は約 200 人であり、希少がんであると考えられる。発症症例は 10 歳代（10-19 歳）が最も多く、男性が女性の約 1.3 倍多く罹患することが知られている。骨肉腫と診断されてから、10-20 %に肺転移や潜在的微小転移を起こす可能性が報告されており、早期からの治療が望まれる。現在、骨肉腫に対して最も広く用いられている治療は、術前化学療法、手術、術後化学療法を行う。化学療法はアドリアマイシン、シスプラチン、メトトレキサート（MTX）を用いた多剤併用療法（MAP 療法）である。MAP 療法の開始に伴い 5 年生存率も現在では約 9 割近くになっている。

MTX 大量療法（High-dose methotrexate：以下 HD-MTX と略す）は、骨肉腫のほかに急性白血病及び悪性リンパ腫等に適応がある。作用機序としては、核酸合成に必要なテトラヒドロ葉酸の生成を妨げ、細胞増殖を抑制すると言われている。骨肉腫における用量は 8-12g/m²/day である。骨肉腫における HD-MTX の副作用は骨髄抑制、腎障害、口腔粘膜障害、肝機能障害など様々なものが報告されている。なかでも、肝機能障害は発生率が高く、投与量の減量や中止といった化学療法の変更や、治療スケジュールの延期などにより治療の遂行に大きな影響

(障害となっている)を与えている。しかしながら、HD-MTX による肝機能障害と投与量および血中濃度の関連についての報告は少ない。また、肝機能障害を起こしやすい患者の危険因子についてほとんど明らかになっておらず、HD-MTX の肝機能障害の関連因子を明らかにすることは重要である。

一方、肝機能障害の予防や軽減を目的として、ロイコボリンの増量や肝庇護薬グリチルリチン酸 (GZ) の投与を行っている場合が多い。しかし、近年、GZ の投与により、MTX の血中濃度に影響を及ぼすことが報告されているが、その詳細は明らかになっていない。

本研究では、骨肉腫患者を対象とした HD-MTX による肝機能障害の予防および副作用軽減を目的として、第一章では、病院診療録を用いた HD-MTX 療法における肝機能障害発現因子について検討した。第二章では、ラットを用いた HD-MTX 療法時における GZ との薬物動態学的相互作用に関する評価を行った。

第一章 病院診療録を用いたメトトレキサート大量療法における 肝機能障害発現因子の検討

HD-MTX 療法は、骨肉腫において広く用いられている治療である。しかしながら、HD-MTX は、一部の患者では肝機能障害を発現し、それに伴い抗がん剤の投与量変更や予定される化学療法や手術の遅延につながる。そこで、骨肉腫患者を対象とした HD-MTX における肝機能障害発現の危険因子を特定することを目的とした。2014 年 1 月から 2020 年 6 月の期間に、国立がん研究センター中央病院で、HD-MTX が投与された骨肉腫患者を対象とし、後方視的に調査を行った。HD-MTX 療法の術前化学療法 1~4 コースを解析した。各コースにおいて day1 から day6 までの血液検査 (AST, ALT および T-Bill) を実施し、CTCAE v4.0 に基づき Grade3 以上を肝機能障害と定義した。肝機能障害発現の有無でコースを群分けし、各コースの投与直前の患者背景を調査した。危険因子の特定については、単変量解析にて両群間で差があった項目 ($p < 0.05$) を抽出し、多重共線性を考慮して選択した上で、多変量ロジスティック回帰分析を行った。また、抽出された因子については ROC 分析にてカットオフ値を算出した。

対象は 36 名、88 コースであった。そのうち、肝機能障害は 51 コース (58.0%) で発症した。解析の結果、女性、MTX 投与量 ($> 10.2 \text{ g/m}^2$) および血清カルシウム濃度 ($> 9.3 \text{ mg/dL}$) が、肝機能障害の危険因子として抽出された。これら危険因子の数が増加すると肝機能障害の発生割合が増加することが認められた。

これらの結果より、骨肉腫患者の HD-MTX 治療開始前においては肝機能障害の予測に役立てることができ、また、危険因子をもつ患者に対しては十分にモニタリングする必要があると考えられる。さらに、骨肉腫患者を対象とした、HD-MTX における肝機能障害の発現因子を明らかにしたことで、HD-MTX の安全性と治療マネジメントの改善に貢献できる可能性があることが示唆された。

第二章 ラットを用いたメトトレキサート大量療法時における

グリチルリチン酸との薬物動態学的相互作用に関する評価

GZ は、HD-MTX による肝機能障害の肝庇護薬として頻用されている。しかし、HD-MTX と GZ には薬物学的相互作用が報告されているが、これらの報告では、MTX の投与量および投与経路が臨床での使用を反映していない状況であった。そこで、臨床での使用状況を鑑み、HD-MTX における GZ との薬物動態学的相互作用についてラットを用いて検証した。またその上で、最適な GZ の投与方法について検討を行った。

Wistar 系雄性ラットを用いて、MTX 単独投与群では生理食塩液を急速静脈内投与後、MTX (2,000 mg/kg) を 10 分間静脈内投与した。MTX と GZ の同時投与群、併用群 (GZ3 時間前投与群、GZ6 時間前投与群、GZ24 時間前投与群) では GZ 100 mg/kg を急速静脈内投与後、MTX を 10 分間かけて静脈内投与した。経時的採血を行い、血中の MTX 濃度を HPLC により測定した。また、同様の実験条件で得た血漿から肝機能検査値 (AST, ALT, T-bil) を測定した。

静脈内投与後の MTX の血中濃度は、MTX 単独投与群と比較した際、GZ+MTX 同時投与群と GZ3 h 前投与群において有意な上昇が確認された。同時に、AST, ALT, T-bil 値も有意に上昇した。GZ 6 h 前投与群、GZ 24 h 前投与群においては、MTX 単独投与群に比べ AST, ALT 値が低下する傾向が認められた。

以上より、GZ と MTX の併用により、MTX 誘発性肝障害の悪化を引き起こすことが確認された一方、GZ と MTX は適切な投与間隔で投与することで相互作用を回避し、GZ 本来の肝保護作用を示す可能性が示唆された。

総括

本研究では、骨肉腫患者を対象とした HD-MTX における肝機能障害発現の危

陰因子を明らかにした。また、HD-MTX において GZ を併用する場合は、相互作用の回避と GZ 本来の肝保護作用を期待するために、適正な投与間隔で投与する必要があることを見出した。

これらの知見は、骨肉腫患者に対する HD-MTX 療法による肝機能障害の予防および軽減についての提案の一助となり、適正な化学療法の実施に繋がるものとする。

論文審査の結果の要旨

本論文では、骨肉腫患者を対象とした HD-MTX (大量メトトレキサート) 療法による肝機能障害の予防および副作用軽減を目的として、骨肉腫患者における HD-MTX の肝機能障害の危険因子の解明と HD-MTX における GZ (グリチルリチン) との薬物動態学的相互作用から、GZ の適切な使用方法を検証した研究成果を論じたものである。

骨肉腫は、組織学的に腫瘍性の類骨、骨を形成する悪性腫瘍と定義され、本邦においては希少がんの一つとされている。骨肉腫に対して最も広く用いられている治療は、術前化学療法、手術、術後化学療法である。化学療法はアドリアマイシン (Adriamycin: ADR)、シスプラチン (Cisplatin: CDDP)、メトトレキサート (Methotrexate: MTX) の 3 剤からなる多剤併用 (Methotrexate-adriamycin-cisplatin: MAP) 療法が用いられている。中でも MTX は高用量であり、HD-MTX 療法が行われている (投与量 8~12 g/m²)。HD-MTX の主要な副作用は、骨髄抑制、腎機能障害、口内炎、肝機能障害である。肝機能障害の重症な例はまれであるが、発症率が高く、化学療法の変更や手術時期の変更などにより、治療スケジュールの進行に大きな障害となっている。しかしながら、骨肉腫患者を対象とした HD-MTX の肝機能障害の危険因子については明らかになっていない。また、肝機能障害時の治療目的に投与される肝保護薬である GZ により、MTX の血中濃度に影響を及ぼすことが報告されているが、その詳細は明らかになっていない。下記のように阿部氏は、本論文にて、この課題に対して重要な知見を明らかにした。

第一章では、病院診療録を用いて、骨肉腫患者を対象に HD-MTX における肝機能障害の危険因子について検討した。2014 年 1 月から 2020 年 6 月の間に、国立がん研究センター中央病院の電子診療録を用いて、HD-MTX による治療を受けた骨肉腫患者 36 名のデータを収集した。解析対象コースは、HD-MTX 療法の術前化学療法 1 コース目から 4 コース目までとした。最終的に 36 名の骨肉腫患者の合計 88 コースが対象となった。CTCAE version 4.0 に基づいて投与後の肝機能レベルが Grade 3 以上となったコースを肝機能障害と定義した。解析の結果、88 コースのうち 51 コース (58.0%) で Grade 3 以上の肝機能障害が発現した。HD-MTX 療法を受けている骨肉腫患者においては、女性、MTX

投与量 (10.2 g/m² より多い)、血清カルシウム濃度 (9.3 mg/dL より高い) が肝機能障害の危険因子であることが明らかになった。また、危険因子の数が増えるほど、肝機能障害の発生割合が高くなることが明らかになった。

第二章では、HD-MTX と肝機能障害時に予防薬または治療薬として使用される GZ との薬物動態学的相互作用を明らかにするために、ラットを用いた GZ の MTX への体内動態への影響を検討した。なお、ラットへの投与は、ヒトでの HD-MTX に相当する投与量および投与経路に鑑み行った。その結果、MTX 単独投与群と比較した際、GZ+MTX 同時投与群と GZ 3 時間前投与群において、MTX の血中濃度が有意に上昇し、それに伴い肝機能検査値の上昇が認められた。このことから本来肝機能障害の治療目的で投与される GZ により、むしろ肝機能障害の悪化を引き起こす可能性が示された。一方で GZ 6 時間前投与群と GZ 24 時間前投与群においては、MTX の排泄遅延は確認されず、MTX 誘発性肝機能障害を軽減させる傾向が示された。このことから、GZ と MTX は適切な投与間隔で投与することで相互作用を回避し、GZ 本来の肝保護作用を示すことを明らかにした。

以上のことから、本論文では、骨肉腫患者における HD-MTX の肝機能障害の危険因子を解明するとともに、HD-MTX における GZ との薬物動態学的相互作用から、GZ の適切な使用方法を明らかにした。これらの研究成果は、骨肉腫患者を対象とした HD-MTX による肝機能障害の予防および副作用軽減に対する有用な知見を提供した。また、HD-MTX の安全性と治療マネジメントの改善に貢献できるものと考えられる。以上のことから、本論文は博士 (薬科学) の学位論文として十分に価値のあるものと認められる。