

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「大量 Cyclophosphamide 療法を受けた患者における汗中への Cyclophosphamide
の排泄に関する研究」

学位申請者 谷川 大夢

本論文は、造血幹細胞移植において高用量シクロホスファミド（CPA）を投与された患者の発汗を通じて CPA が排泄される実態を明らかにし、医療従事者や家族に対して抗がん薬曝露対策に新たな視点を提示したものである。特に、汗という経路を介して医療従事者や家族など周囲の人々が薬剤に曝露される可能性に着目した点は、新規性が高く、実務的にも意義が大きい。本研究では、大量の CPA 投与後に経時的に回収された衣類・寝具に付着した CPA を LC-MS で測定し、その結果、day 1, 2 には相当量の CPA が検出され、その後経時的に減少するものの day9 でも微量の CPA が検出できることがわかった。このことから、患者の汗の中に確かに CPA が排出されることが明らかになった。これは患者の衣類を取り扱う可能性のある医療従事者や患者家族への曝露対策を考える上で重要な知見であり、臨床的意義のあるユニークな研究と言える。また、発熱を伴う症例で排泄量が比較的高かったことから、発汗量との関連も示唆された。ただし、症例数は限られており、絶対排泄量や排泄量及び排泄率に影響する具体的な臨床的・病理学的因子の検討は今後の課題である。また、未変換体の測定にとどまった背景には技術的制約があり、活性代謝物の測定が困難である現状も論文内で整理されていた。本研究は、抗がん薬曝露対策における安全管理の視点で、従来注目されてこなかった「発汗」を一つの曝露経路として示した意義は大きく、今後の注意喚起やガイドライン作成の基礎資料として有用であると評価できる。

今回の論文に対して以下の質問を行った。

1. CPA が汗に出るメカニズムは何か？ 汗腺の分泌部で単純に拡散・濾過されるのか？それとも active に分泌されているのか？ 導管部で再吸収や分泌されるのか？
2. 汗中に出てきた CPA は安定なのか？分解されないのか？それが測定値に影響を与えないか？
3. CPA 測定値のピークがシャツは 1 日目、枕カバーは 2 日目に多いのは何か理由があるのか？
4. 未変換体 CPA の測定から活性代謝物の排泄を推定できるか、また活性代謝物の直接測定技術の見通しは？
5. 汗中 CPA 排泄に年齢・性別・体重・投与量・併用薬などの臨床因子が影響する可能性と、その解析の可否は？
6. 発熱時の排泄増加に関連し、発汗による曝露リスクと発熱患者への具体的な対応は？
7. 検出量が微量である中での曝露リスク評価の進め方と、現実的なガイドライン策定に必要な要件は何か？
8. これまで CPA 大量療法を受けた患者の衣類及びリネンは、どのように処理されていたのか、また、本研究に医療従事者が関与することで、どのような改善がなされたのか。
9. 我が国における抗がん薬の曝露対策ガイドラインでは、次亜塩素酸ナトリウム（ブリーチ）による処理を推奨していないが、Oncology Nursing Society では、ブリーチによる処理を推奨している。これは、本研究の成果を踏まえて、今後、見直される可能性はあるのか。

10. 汗中に出た CPA が他の人に曝露されるとしたらその経路は何が最も考えられるのか
11. 今回の汗中の CPA の排出量で曝露が起こった場合の健康影響について、CPA の VSD 値から考えてどのような可能性が考えられるか
12. 化学療法を外来で実施した場合に、家族の血中に薬剤を検出された報告があったが、曝露経路は何と考えられているのか。
13. 汗中に排泄された CPA は揮発する可能性もあるとのことであるが、その曝露は考えなくて良いのか。

自らのデータおよび過去の論文、知識、考察に基づきわかりやすく論文内容を説明し、これらの質問に対して的確に回答したことにより、本研究の内容について深く理解し、研究を遂行していることが明らかになり、博士の学位を授与するのに十分な資格があると判断された。今後検討を深め、曝露限界値の設定や許容範囲の同定に向けた研究へと発展し、今後の抗がん薬による医療従事者や家族への曝露対策のガイドラインに寄与することを期待したい。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。したがって、申請者 谷川 大夢氏は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	博士（医学）	立道 昌幸	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	谷口 俊恭	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	金谷 泰宏	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（薬学）	白石 良樹	医学部准教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	花村 徹	医学部准教授	（医学研究科先端医科学専攻）