

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	乙	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 松 原 浩 之

論 文 題 目

Longterm Retention Rate and Risk Factor for Discontinuation Due to Insufficient Efficacy and Adverse Events in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Etanercept Therapy

(日本人リウマチ患者におけるエタネルセプトの効果不十分および有害事象からみた長期継続率と中止の危険因子)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

長谷川好規 

名古屋大学教授

委 員

木村 宏 

名古屋大学教授

委 員

八木哲也 

名古屋大学准教授

指導教員

西田 佳弘 

論文審査の結果の要旨

今回、多施設データベース TBCR を用いて日本人 RA 患者におけるエタネルセプトの3年間の継続率と効果不十分による中止と有害事象中止に関する危険因子について調査を行った。効果不十分中止に関連する因子としては MTX の非併用で、有害事象中止に関連する因子は高齢と MTX の非併用であった。65 歳以上 MTX 併用なしでは有害事象による中止率が高かった。有効性だけでなく安全性においても MTX の併用の有無は継続率に影響を及ぼす可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 多施設の後ろ向き研究であり、MTXを併用するか否かは個々の医師の判断による。併用しない理由については今回は調査が行われていないため詳細は不明であるが、肝機能障害、間質性肺炎などの合併症のため使用できなかつたり、あるいは妊娠希望の女性の場合にはMTX併用が困難であるため使用していない。そこには当然 selection biasが入ることになり、本研究のlimitationといえる。しかし、エタネルセプトの市販後調査と比較しても患者背景や有害事象の発生率は同等であり、biasの影響は少ないものと考えられる
2. 本研究では中止に至った有害事象の中にEBウイルス感染の関連したリンパ増殖性疾患はみられなかった。生物学的製剤またはMTXを使用中に悪性リンパ腫を発症した報告はみられている。本データベースの以前の報告では生物学的製剤使用患者1933名（4670人・年）で9名にリンパ増殖性疾患を発症したが、全例MTX併用例であった。MTX関連のリンパ増殖性疾患は以前から指摘されているが生物学的製剤については明確なエビデンスはまだ見られていない。MTXを併用する場合は特に注意が必要である。
3. 本研究ではMTX併用例においてのみニューモシスチス肺炎(PCP)を3例に発症した（65歳未満1例 65歳以上2例）。市販後調査では危険因子として高齢、肺疾患の既往、PSLの5mg以上の併用、糖尿病の合併があげられている。MTXは危険因子ではなかったが発症例ではMTXの併用率が高かったとされている。結核の発症はみられなかったがNTMの発症は年齢、MTXの併用に関係なく5例で見られた。生物学的製剤投与中のリウマチ患者の結核発症率は高くなるといわれているがMTXの併用が危険因子だとする明確なエビデンスはみられていない。NTMに関してはまだ国内でのエビデンスに乏しい。

本研究は、関節リウマチにおけるエタネルセプトの使用方法を確立する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	松原 浩之
試験担当者	主査	長谷川好規	木村宏	八木瑠也
	指導教員	西田佳子		
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. MTXを併用していない理由について 2. エタネルセプトおよびMTX使用患者のEBウイルス感染について 3. MTX併用によるニューモシスチス肺炎、結核のリスクについて <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、リウマチ学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				

学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	松原 浩之
学 力 審 査 担 当 者	主 査	長谷川好規	木村 亮	八木哲也
	指導教員	西 田 佳子		

(学力審査の結果の要旨)

名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。