

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 本 多 和 典

論 文 題 目

Assessment of left ventricular diastolic function  
during trastuzumab treatment in patients with  
HER2-positive breast cancer

(HER2 陽性乳がん患者に対するトラスツズマブ投与中の左室  
拡張能評価)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

山田清文 


名古屋大学教授

委員

小寺泰弘 

名古屋大学教授

委員

後藤百乃 

名古屋大学教授

指導教授

安藤雄一 

## 論文審査の結果の要旨

今回、human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) 陽性乳癌患者に対するトラスツズマブ治療による心毒性を拡張能障害の指標である E/e'を用いて予測できるかどうかを検討した。検討の結果 E/e'上昇と左室駆出率 (LVEF) の最低値は有意な相関を認めたものの、ベースラインや治療開始早期の E/e'ではその後の LVEF 低下は予測することはできなかった。しかし、E/e'上昇と LVEF 低下の両方を認めた患者では E/e'上昇は LVEF 低下に必ず先行しており、E/e'を含めた拡張能の評価がトラスツズマブによる心毒性の予測に有用である可能性が示唆された。

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。

1. 循環器領域では E/e'と BNP を組み合わせて拡張障害を評価しており、さらに精度が向上する可能性がある。今回は後方視的な研究なので BNP は測定できていない。また他の拡張能の指標である peak filling rate や time to peak filling rate の心毒性に対する有用性も報告されており、今回の E/e'を組み合わせることで、やはり精度が向上する可能性がある。
2. ニューレグリンをリガンドに HER2 は心筋細胞の維持に関与していることは知られている。その経路をブロックすることで心毒性を起こしていると推定されているが、正確なところはわかっていない。
3. 循環器領域に共通するような病態があるとの報告はなく、通常の心筋障害とは異なるメカニズムではないかと推測している。
4. 薬物動態 (PK) と心毒性の関係についての報告はない。アンスラサイクリン系薬剤と異なり、トラスツズマブによる心毒性は用量依存性でないことから、現時点で PK との関連は示唆されていない。
5. 降圧薬など内服している患者が含まれているが、多変量解析でも E/e'上昇は LVEF 低下と有意に相関しており、そのような影響はある程度排除できていると考えている。

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。

別紙 2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	本多和典
試験担当者	主査	山田清文	小寺泰弘	夏藤百石
	指導教授	安藤雄一		

(試験の結果の要旨)

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。

1. 他の拡張能パラメーターとの組み合わせについて
2. トラスツズマブによる心毒性の発症機序
3. トラスツズマブによる心毒性と似た循環器領域の疾患
4. 薬物動態 (PK) と心毒性の関係
5. 他の内服薬などの影響について

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、化学療法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。