

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

### Phase II study of short hydration without diuretics in chemotherapy containing cisplatin

利尿薬を省略したシスプラチンショートハイドレーション法の第Ⅱ相試験

日本医科大学大学院医学研究科 薬理学分野  
大学院生 輪湖 哲也

Journal of Nippon Medical School. 2025 Vol. 92 No. 2 掲載予定

シスプラチンを含む化学療法を施行する際には、その腎機能障害を軽減するために、通常利尿薬の投与が行われている。しかしながら、ガイドライン上でも利尿薬を推奨するだけの根拠はないとされており、実際に使用しなくても腎機能に影響を与えないとの報告もある。そこで、申請者らは利尿薬を使用しない場合のシスプラチンショートハイドレーション法の安全性を評価する第Ⅱ相試験を実施した。

本研究は、非ランダム化、単施設、単群の前向き研究である。胸部悪性腫瘍と診断された、20～74歳の正常な腎機能を有する60mg/m<sup>2</sup>以上のシスプラチンベースの標準レジメンの適応がある患者を対象とした。すべての患者に対し、利尿薬を使用せずにシスプラチンショートハイドレーション法を用いた治療を施行した。主要評価項目は、シスプラチンの初回サイクル中にGrade2以上の血清クレアチニン上昇がない患者の割合とした。また、副次評価項目は、全サイクル後にGrade2以上の血清クレアチニン上昇がない患者の割合とした。

2019年6月から2022年4月までに46人の患者が登録された。性別は男性38人、女性8人で、年齢中央値は64歳であった。13人が術後補助化学療法、19人が化学放射線療法、1人が術後再発化学療法、13人が手術不能・進行再発に対する化学療法で、化学療法サイクル数の中央値は3(1-4)サイクルであった。初回サイクル中にGrade2以上のクレアチニン上昇を示さなかった患者の割合は93.5%(43/46)であった。さらに、全サイクル完遂までにGrade2以上のクレアチニン上昇を示さなかった患者の割合は、84.8%(39/46)であった。全サイクル完遂までにGrade2以上のクレアチニン上昇をきたした7例の患者のうち、4例は免疫チェックポイント阻害薬が含まれるPembrolizumab+CDDP+Pemetrexedレジメンであった。このレジメンについては、先行研究において急性腎障害の発症頻度が高いと報告されており、レジメン選択が結果に影響した可能性が考えられた。

本結果から、利尿薬を省略したシスプラチンショートハイドレーション法は安全に施行できることが示唆された。本研究の限界としては、単一施設で患者集団が少ないこと、単群の研究であること、シスプラチンの投与量に差があることなどが挙げられる。さらなる検証のためには、より多くの患者集団を対象に利尿薬の使用あり／なしのランダム化比較試験を実施することが必要と考えられた。

第二次審査では、治療前の腎機能や患者背景が結果に与える影響、腎機能障害を惹起するメカニズム、患者選択を含めた今後の研究の方向性などに関して幅広い質疑が行われ、いずれも的確な回答がなされた。

本研究は、利尿薬を省略したシスプラチンショートハイドレーション法の安全性を示しており臨床的な意義が高いと考えられた。以上より、学位論文として価値あるものと認定した。