

# Rapid decrease in eGFR with concomitant use of tyrosine kinase inhibitors and renin-aldosterone-angiotensin system inhibitors in patients with chronic myelogenous leukemia

津田, 麻理子

<https://hdl.handle.net/2324/6787476>

---

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

(別紙様式2)

氏名	津田 麻理子
論文名	Rapid decrease in eGFR with concomitant use of tyrosine kinase inhibitors and renin-aldosterone-angiotensin system inhibitors in patients with chronic myelogenous leukemia
論文調査委員	主査 九州大学 教授 大賀 正一 副査 九州大学 教授 久場 敬司 副査 九州大学 教授 江藤 正俊

### 論文審査の結果の要旨

主論文内容の要旨：チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)の登場により、慢性骨髄性白血病(CML)の治療は格段に進歩した。しかし、TKIによる慢性腎障害が特に高血圧症例で報告されてきている。一方で、レニンアルドステロンアンジオテンシン系阻害薬(RAASi)は腎保護作用のある降圧薬として知られている。申請者らは、特定の種類の降圧薬の併用がTKI内服中の推算糸球体濾過量(eGFR)の変化に影響を与えるかどうかを調査するため、九州大学病院でTKI加療を受けた142人のCML患者のデータを後方視的に抽出した。そのデータを元に、 $\log(eGFR)$ を推測する混合効果モデルを作成し、各種TKIと併用した降圧薬の種類(RAASiあり、RAASi以外の降圧薬のみ、降圧薬なし)によりeGFR変化率に差があるか検証した。結果として、TKI全体での解析では、降圧薬の種類とeGFRの年間変化率は有意な相関があり( $P < 0.01$ )、RAASi使用者は特にeGFR低下速度が速かった(5.5%/年)。TKIの種類別に解析すると、イマチニブ(-5.7% [-6.6, -4.9])とボスチニブ使用者(-10.1 [-12.3, -7.9])でeGFR低下が顕著に速かった。イマチニブ/ボスチニブとRAASiの併用がeGFRの低下に関与する原因は不明だが、RAASiの選択とeGFR低下の両方に影響する未知の因子が存在する可能性や、イマチニブ・ボスチニブの副作用である消化管障害による脱水の関与が疑われた。今回の研究の限界としては、電子カルテから後方視的にデータを抽出したため、タンパク尿の有無といった、RAASiおよびCKDに関連する因子を検討できなかったことが挙げられる。また、N数が足りず、ニロチニブ/ボスチニブ/ポナチニブに関しては多変量解析を行うことができなかった。今後、本研究で収集不可能であった情報を取得・解析できる前向きデザイン研究における検討が必要であろう。結論として、TKI(特にイマチニブとボスチニブ)を使用する患者は、eGFRを注意深くモニターすべきである。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者14名であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。