The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	抗がん剤投与に伴う副作用発現の危険因子に関する臨床研究
Author(s)	森尾, 佳代子
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/56168
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　森尾　佳代子　）	
論文題名	抗がん剤投与に伴う副作用発現の危険因子に関する臨床研究

論文内容の要旨

従来の細胞障害性抗がん剤は、効果と副作用発現の用量の幅（安全域）が狭いことから、多くの副作用を発現する可能性があることが知られている。抗がん剤の代表的な副作用として、骨髄抑制、悪心、嘔吐、食欲不振、倦怠感、口内炎、便秘、下痢、脱毛、皮膚の色の変化、体重減少などがあるが、このような抗がん剤投与による副作用は、患者の日常生活へ影響を及ぼすものが多く、患者を苦しめる結果となっている。さらに、心身的なダメージを受けることにより不安、苦悩、抑うつなどを生じ、quality of life（QOL）の低下を招くこともしばしばである。2009年、国立がん研究センターにおいて、抗がん剤治療を受けている外来患者638名に抗がん剤治療による身体症状の苦痛についてアンケート調査が行われている。その結果、80.3%の患者が治療による外見の変化について苦痛を感じており、特に、脱毛、皮膚の色の変化、ストーマ、足や顔のむくみなどに対して苦痛を感じる患者が多かった。また、外見の変化以外の副作用として、悪心、嘔吐、下痢、便秘、全身の痛み、指のしびれ、口内炎などについて多くの患者が苦痛と報告している。さらにこれらの副作用による苦痛は、性別やがん種によって違いがみられると報告されている。さらに、治療によるボディイメージの変化とQOLとの関連性についての報告はいくつかあるが、これらの報告はいずれもがん種が限定されているなどエビデンスは限られており、抗がん剤治療による身体的精神的苦痛の実態は十分には把握されていない。また、多様化する副作用への対応として、Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）Ver.4.0の日本語版などが使用されているが、必ずしも十分に統一されていない。さらに、患者を苦しめる抗がん剤投与による副作用の発現因子もまだ明らかになっていないものが多いため、因子解明は緊喫の課題である。そこで、本研究では抗がん剤投与に伴う副作用の中でも、特にボディイメージへの影響が大きい皮膚障害と体重減少に着目し、副作用発現の危険因子に関する臨床研究を行った。

まず、造血器腫瘍患者によく使用されるシタラビン（以下、Ara-C）による皮膚障害に着目した。Ara-C投与による皮膚障害は、肢端のみならず全身に発現する可能性があることから患者のQOLにも大きな影響を及ぼす問題である。しかし、どのような患者において皮膚障害が発現しやすいのかについては明らかになっていないのが現状である。よって、皮膚障害の要因を特定することにより、早期から皮膚障害への対応を行うことは重要であると考えられる。そこで、本研究では造血器腫瘍患者における、Ara-C投与による皮膚障害の発現要因を明らかにするために調査を行った。Ara-Cを投与された造血器腫瘍患者を対象とし、診療記録より後ろ向きに調査を行い、皮膚障害の発現に影響する因子を探索的に検討した。対象症例は114例であった。皮膚障害を発現していたのは、47例（41.2%）であった。がん種（AML）、年齢（50歳未満）、ステロイドの使用（非使用）が皮膚障害発現の発現要因として関与していることが示唆された。また、皮膚障害発現までの期間の中央値は6日であったが、Ara-C投与翌日や約2週間経ってから発現する可能性があることが示唆された。また、皮膚症状の軽快までに約1ヶ月を要していた症例も見受けられたことから、早期から皮膚障害の予防につとめ、発現後も重篤化しないようにマネジメントを行っていくことが重要である。

次に、進行肺がん患者においてプラチナ系抗がん剤施行により起こる体重減少に着目した。肺がん患者において、体重減少はよく認められる症状であるが、がん種においては、肺がん以外にも、乳がん、胃がん、造血器腫瘍患者において認められやすいとの報告がある。肺がんの治療において、早期であれば手術療法が選択されることが多い。一方、進行肺がん患者においては、プラチナ系抗がん剤を含む治療が施行されることが多く、悪心・嘔吐、食欲不振、倦怠感などの副作用から体重減少をしばしば認める。しかし、プラチナ系抗がん剤投与により体重減少を引き起こした肺がん患者において、どのような副作用が発現しやすいか、また治療効果や治療完遂率への影響についてもあまり明らかになっていないのが現状である。そこで、プラチナ系抗がん剤施行が進行肺がん患者の体重減少に与える影響について検討を行った。プラチナ系抗がん剤を含むレジメンを2クール以上施行された進行肺がん患者を対象とし、診療記録より後ろ向きに調査を行った。抗がん剤施行前から2クール施行後までの体重減少率が5%以上または5%未満の2群に分け、両群の患者背景、治療効果、治療完遂率などについて比較検討を行った。対象症例は114例で、5%以上の

体重減少を認めたのは、18例（15.8%）であった。また、小細胞肺がん、Grade 3-4の白血球減少、好中球減少、治療完遂率の低下が進行肺がん患者におけるプラチナ系抗がん剤施行による体重減少と関連性があることが示唆された。診断時点での体重減少は治療完遂率を低下させるとの報告はあったが、抗がん剤施行に伴う体重減少が治療完遂率に影響を及ぼすとの報告は、我々の報告が初めてである。さらに、体重減少を認めた患者の方が治療による血液毒性も重篤であった点を考えると、重篤な副作用からの感染症などの合併症も危惧される。従って、医療従事者間で情報を共有し、協力して、体重減少を認めることなく治療を完遂できるように患者をサポートしていく必要がある。

今回は、皮膚障害と体重減少という患者にとって外見上に変化をもたらしうる、そしてQOL低下に関与する副作用に着目して研究を行い、副作用の発現因子を特定することができた。これらの研究成果は、抗がん剤治療における適切な副作用評価や副作用マネジメントを行う上で有用な知見と考えられる。しかし、未だに多くの抗がん剤による副作用の発現因子が解明されておらず、副作用が出現してから対処がなされ、症状が重篤化してしまうことも臨床現場では散見される。従って、今後は副作用の発現因子解明に関する研究が迅速に進んでいくことを願うと共に、薬剤師を含め医療スタッフ側から副作用モニタリングを行い、適切な対処法を確立することが望まれる。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（ 森尾　佳代子 ）			
論文審査担当者		（職）	氏　名
	主 査	教授	上島　悦子
	副 査	教授	八木　清仁
	副 査	教授	辻川　和丈

論文審査の結果の要旨

抗がん剤の代表的な副作用として、骨髄抑制、悪心、嘔吐、食欲不振、倦怠感、口内炎、便秘、下痢、脱毛、皮膚の色の変化、体重減少などがあるが、このような抗がん剤投与による副作用は、患者の日常生活へ影響を及ぼすものが多く、患者を苦しめる結果となっている。これらの副作用による苦痛は、性別やがん種によって違いがみられると報告されている。さらに、治療によるボディイメージの変化とQOLとの関連性についての報告はいくつかあるが、これらの報告はいずれもがん種が限定されているなどエビデンスは限られており、抗がん剤治療による身体的精神的苦痛の実態は十分には把握されていない。また、多様化する副作用への対応として、Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）Ver.4.0の日本語版などが使用されているが、必ずしも十分に統一されていない。さらに、患者を苦しめる抗がん剤投与による副作用の発現因子もまだ明らかになっていないものが多いため、因子解明は緊喫の課題である。そこで、本研究では抗がん剤投与に伴う副作用の中でも、特にボディイメージへの影響が大きい皮膚障害と体重減少に着目し、副作用発現の危険因子に関する臨床研究を行った。

本研究では、まず、造血器腫瘍患者における、Ara-C投与による皮膚障害の発現要因を明らかにするために調査を行った。Ara-Cを投与された造血器腫瘍患者を対象とし、診療記録より後ろ向きに調査を行い、皮膚障害の発現に影響する因子を探索的に検討した。対象症例のうち、皮膚障害を発現していたのは、41.2%であった。がん種（AML）、年齢（50歳未満）、ステロイドの使用（非使用）が皮膚障害発現の発現要因として関与していることが示唆された。

次に、進行肺がん患者においては、プラチナ系抗がん剤を含む治療が施行されることが多く、悪心・嘔吐、食欲不振、倦怠感などの副作用から体重減少をしばしば認める。しかし、プラチナ系抗がん剤投与により体重減少を引き起こした肺がん患者において、どのような副作用が発現しやすいか、また治療効果や治療完遂率への影響についても十分な検討が行われていない。そこで、プラチナ系抗がん剤施行が進行肺がん患者の体重減少に与える影響について検討を行った。プラチナ系抗がん剤を含むレジメンを2クール以上施行された進行肺がん患者を対象とし、診療記録より後ろ向きに調査を行った。抗がん剤施行前から2クール施行後までの体重減少率が5%以上または5%未満の2群に分け、両群の患者背景、治療効果、治療完遂率などについて比較検討を行った。対象症例のうち、5%以上の体重減少を認めたのは、15.8%であった。また、小細胞肺がん、Grade 3-4の白血球減少、好中球減少、治療完遂率の低下が進行肺がん患者におけるプラチナ系抗がん剤施行による体重減少と関連性があることが示唆された。診断時点での体重減少は治療完遂率を低下させるとの報告はあったが、抗がん剤施行に伴う体重減少が治療完遂率に影響を及ぼすとの報告は、本研究が初めてである。

以上、皮膚障害と体重減少という患者にとって外見上に変化をもたらし、そしてQOL低下に関与する副作用に着目して研究を行い、副作用の発現因子を特定することができた。これらの研究成果は、抗がん剤治療における適切な副作用評価や副作用マネジメントを行う上で有用な知見と考えられ、博士論文として、十分な内容であると判断した。