Osaka University Knowledge Archive

Title	がん患者のQOL向上を目指した症状緩和に関する臨床研究
Author(s)	中川, 左理
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58558
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【4】

氏　　名	中　川　左　理（なかがわさり）
博士の専攻分野の名称	博　士（臨床薬学）
学　位　記　番　号	第　２４５３２　号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 23 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第４条第１項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学　位　論　文　名	**がん患者のQOL向上を目指した症状緩和に関する臨床研究**
論 文 審 査 委 員	（主査） 教　授　上島　悦子 （副査） 教　授　高木　達也　　教　授　藤尾　　慈　　教　授　橋本　　均

論 文 内 容 の 要 旨

これまでのがん医療では、がん患者の治癒率の改善に全力を注ぎ、がんの根治や延命だけに注意が

向けられ、治療中や治療後の患者のQOL(Quality of Life)の重要性に注意が払われることはなかった。その後、状況は変わり、治療早期から患者のQOL向上をめざし、症状緩和を行っていくことが浸透しつつある。緩和医療への理解が広まりつつある今こそ、症状の改善、患者のQOL向上をエンドポイントとした臨床研究が必要である。本研究では、がん患者のQOL向上を目指し症状緩和に関する臨床研究を行った。

がん患者は原疾患や治療に伴い感染症にかかるリスクが高い。過去に、様々な報告はあるが、感染症治療薬（以下、治療薬）の使用が有益かどうか、についてのエビデンスはなく、日本では、使用状況の調査すら行われていない。そこで、終末期がん患者における治療薬使用の実態を明らかにし、その効果に影響を及ぼす因子の同定を行った。大阪大学医学部附属病院において、2006年1月からの12月の間に死亡したがん患者を対象とし、死亡前90日間におけるレトロスペクティブなカルテ調査を実施した。その結果、終末期がん患者の64%(71/111名)で、治療薬が投与されており、感染症治療目的もしくは感染症疑いで投与された回数は239 episodesで、細菌検査では99検体(41.4%、43名)が陽性、感染部位は呼吸器131 episodes (39.7%)、消化管43 episodes (13.0%)、尿路20 episodes (6.1%)であった。使用された薬剤は、第3世代セファロスポリン(17.8%)、カルバペネム(17.5%)、ニューキノロン(11.3%)で、症状改善に至ったのは、33.1%(79/239 episodes)であった。死亡前90日間に、外科手術、カテーテル留置などが行われた患者において、治療薬の効果が明らかに乏しい[治療群 (19.4%)、非治療群(41.8%)、p=0.0024]ことが分かった。患者の意向を尊重しながら、医療者は、患者の病期を見極め、不必要で過剰な治療は避け、症状緩和を優先することで、患者のQOL向上を目指すアプローチを行っていくことが重要である。

次に、がん患者の神経障害性疼痛に着目した。神経障害性疼痛のあるがん患者に対して、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)を投与したところ、鎮痛補助薬として用いた際には報告されていない初の神経症状の副作用を経験した。患者は、60歳代の女性で、7年前に、左乳癌と診断され、複数の化学療法が施行されていた。パクリタキセル投与後に、四肢の痺れが発現し、リンパ節転移由来の神経圧迫による左上肢痛があり、様々な鎮痛補助薬が併用されていたが、症状が持続していた。その後、肝機能異常と心不全にて入院となった。入院後、それらの症状は改善し、左上肢の痛みや四肢の痺れに対し、ガバペンチンが開始となり増量するが、症状が継続していた。そのため、ミルナシプラン15 mg/回が夕食後から開始された。翌日の早朝より、両手指のこわばり、下顎の痺れ、両足底の腫脹した感覚が発現した。夕方より投与中止となり、症状が改善、消失した。ミルナシプランによる神経症状の報告は、パーキンソニズムやセロトニン症候群など7例ある。投与後数週間で発現している症例や高用量で発現している症例が多い。他のSNRIであるベンラファキシンでは、少量単剤投与の数時間後にセロトニン症候群や悪性症候群が発現した報告がある。錐体外路症状と悪性症候群は、投与後1～2週間後に発現することが多く、特徴的な症状も今回の症例ではみられない。一方、セロトニン症候群は、投与後24時間以内に起こる場合が多く、主に自律神経、神経筋、精神症状の3つが特徴的である。今回の症例では、手指のこわばりや下顎の痺れが、神経筋症状に該当し、両足底の腫脹した感覚は、体性感覚障害に該当すると思われ、セロトニン症候群の前駆症状の可能性は否定できない。症状緩和を優先し、新規薬剤を使用する際に、薬理作用や使用方法はもちろんのこと、起こりうる副作用についても、医療者は熟知し細心の注意を払って使用する必要がある。

最後に、がん化学療法の新規薬剤による副作用症状マネジメントについてである。新規抗がん剤ボルテゾミブ(BOR)の重篤な副作用として末梢神経障害(PN)があり、推奨される対応としては投与量の減量や中止のみで、薬剤を用いた対処法のエビデンスはない。今回、BORによるPNの発現状況とその治療について調査を行った。大阪大学医学附属病院にて、BORの使用が承認された2007年3月から2009年1月までの期間で、BORが投与された患者を対象とし、レトロスペクティブなカルテ調査を実施した。その結果、BORの副作用によるPNがみられたのは33.3%(6/18例)で、発現時期は、これまでの報告にあるように、約6サイクルまでは、累積投与量に比例して発現する事例より、治療早期(1、2サイクル目)から発現する事例が多く(5/6例)、さらに、急速にGrade3まで重篤化する事例(2/5例)もあった。PNの主要な臨床症状として、すべての症例で痺れがあり、Grade3の5症例では、痛みを伴い、歩行困難を生じていた。痛み、痺れの部位としては、下肢が最もよくみられた。BORによるPNの治療では、ガバペンチンとロキソプロフェン、ガバペンチンとアミトリプチリンで改善した3症例、それらの薬剤では無効で、フェンタニルやオキシコンチンなどオピオイドが有効な2症例があった。本来、PNは、オピオイド抵抗性の痛みと位置付けられているが、BORの特殊な作用機序により、オキシコンチン、フェンタニル等オピオイドが有用である可能性が示唆され、今後、その使用についてさらに検討していく必要がある。

以上、本研究結果は、いずれもがん患者のQOL向上に大きく寄与する症状緩和への新たな臨床的知見および有用な情報をもたらすものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

『がん患者のQOL向上を目指した症状緩和に関する臨床研究』では、３章に分けて研究成果が示された。まず、１章では、急性期病院入院の終末期がん患者において、６割を超える患者に感染症治療薬が処方されており、その６割で原因菌が検出されておらず、効果の改善がみられたのは３割に過ぎなかったことを示した。また、他国における過去の報告より、感染症治療薬の投与期間が長く、経口よりも注射剤を使用する頻度が高いことが分かったことや、さらに広域スペクトルの感染症治療薬がよく使用されているなどの問題点を明らかにした。従って、不必要で

過剰な治療は避け、終末期の患者のQOLを向上するべく、患者の意思を尊重した症状緩和を行うべきであり、今後、緩和ケアを受ける患者の感染症治療薬による有用性をさらに検討し、終末期がん患者におけるエビデンスに基づいた感染症治療ガイドライン等の作成を目指していく必要があることを示した。次に、２章では神経障害性疼痛に用いられたセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬SNRI(ミルナシプラン)による初の有害事象症例について、文献調査をもとに詳細に検討し、ミルナシプランによるセロトニン症候群である可能性を示した。最後に３章では、多発性骨髄腫治療薬ボルテゾミブBORによる末梢神経障害PNが出現した複数症例について検討し、PNのためBORを中止された事例の頻度は高く、臨床試験時よりも重篤なPNが高頻度で発現している可能性があることや、これまでの報告より、治療早期から出現し、急激に重篤化する場合があることを示した。また、治療の選択肢としてオピオイドが奏功する可能性を示した。

以上より、終末期においては、侵襲的な治療によって、かえって、患者のQOLを損なう可能性があることから、医療者は、患者の意向を尊重しながら、患者の病期を見極め、残された時間の中で、がん治療より症状緩和を優先することで、患者のQOL向上を目指すアプローチを行っていくことが重要であると考察している。

本研究は臨床上、多くの示唆に富んでおり、有用性が高く、博士論文として十分な内容であると全員一致で合意した。