

Title	がん患者の苦痛緩和を目指した臨床研究
Author(s)	吉田, 祐子
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72334
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

氏 名 (吉 田 祐 子)	
論文題名	がん患者の苦痛緩和を目指した臨床研究
論文内容の要旨	
<p>がんはあらゆる病気の中で最も死亡率の高い病気である。がんの治療には外科的切除、薬物療法、放射線治療があるが、いずれも治療時に苦痛を伴うことがある。がんによる苦痛は身体的、精神的、社会的、スピリチュアルな苦痛が相互に混ざり合ったトータルペイン(全人的苦痛)として理解することが大事である。身体的疼痛はあらゆる病期で発生し、末期がん患者では約70%以上が疼痛を経験すると言われている。がんに罹患すると多くの人が痛みで苦しむが、従来のがん医療では治療時に苦痛を伴うことは止むを得ないものとして、延命を最優先に考えられてきた。2002年にWHO(World Health Organization)が緩和ケアの必要性を世界に発信したことから、近年日本でも延命だけを軸に考えた治療ではなく、患者の苦痛を可能な限り排除しQOL(Quality of Life)の向上を配慮する緩和医療について認識されるようになってきた。がん患者が苦痛と感ずる症状には身体的疼痛、全身倦怠感、不眠、便秘、悪心・嘔吐、食思不振等が挙げられる。患者はがんそのものによる苦痛に加え、治療に伴う直接的・間接的苦痛にも晒されることがある。このような緩和されない苦痛に苦しむ患者を医療現場で目の当たりにし、薬剤師として何かできることはないかという強い思いから緩和治療の臨床研究に取り組んだ。</p> <p>第1章では、オピオイド投与患者の悪心・嘔吐に対して、オランザピンを経口投与して制吐効果の調査を行った。悪心・嘔吐はオピオイド投与開始時や増量時にみられる副作用であり、患者にとって最も不快な症状の一つであるが、臨床的に使用されている制吐薬が、オピオイド誘発性の悪心・嘔吐の抑制に有効であることを示す質の高い臨床研究は少なく、主な作用機序から想定して制吐剤を選択し投与しているのが現状である。オランザピン単剤では制吐剤としての有用性がすでに報告されているが、既存の制吐剤で十分な効果が得られない場合にオランザピンを追加投与することで、悪心・嘔吐の抑止効果を検証した研究は今までに見られなかった。本研究では、既存の制吐剤にオランザピンを併用する点において新規性があると考え、制吐効果および安全性について調査した。</p> <p>2010年から2015年の期間に大阪急性期・総合医療センターで、オピオイドを投与している20歳以上85歳以下の癌性疼痛患者25例を対象とした。オピオイドの副作用による悪心・嘔吐症状の改善を目的として既存の制吐剤を投与していたが、制吐効果が得られないためオランザピン錠を追加投与した。オランザピンの有効性の評価はCommon Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE ver3.0)を用い、grade0の場合に悪心・嘔吐が抑止されたと定義し、抑止率は全体に対するgrade0の患者の割合を示している。結果は、悪心抑止率0%→56%、嘔吐抑止率12%→80%と、悪心・嘔吐ともにオランザピン併用後に有意な差を示した($p < 0.001$)。またオランザピン開始前に投与していた主な制吐剤であるプロクロロールペラジン(PRO)、メトクロプラミド(MET)、プロクロロールペラジン+メトクロプラミド(PRO+MET)の3群に分類し、オランザピンの追加投与前後での悪心・嘔吐の抑止率についても調べた。その結果、悪心及び嘔吐ともにMET群、PRO+MET群において有意な差を示した($p < 0.05$)。有害事象については軽微な血糖上昇作用が見られたが、重篤な症状は観察されなかった。</p> <p>以上のことから、オランザピンの追加投与はオピオイド誘発性の悪心・嘔吐を抑制する可能性があることを示唆し、新たな制吐剤の選択肢が一つ増えることで治療の幅がより広がるのではないかと考える。</p> <p>第2章では、がん化学療法の副作用で生じる骨髄抑制の緩和治療について臨床的観点から検討を行った。骨髄抑制自体に苦痛は伴わないが、骨髄抑制による患者の易感染状態が継続することで感染、発熱等を引き起こし、全身状態の悪化を招くことがあり、本来なら行うはずのない感染治療などの余計な治療を行うことは、患者に苦痛を与えることに繋がる。場合によっては、重篤な感染症を引き起こし患者のQOLを大きく損なうのみならず、がん治療の継続が困難になることも見受けられ、治療の中断によりがんが進行することを余儀なくされることもある。骨髄抑制予防にペグフィルグラスチムを用いて、患者の負担が少ない治療を行うことは、食道癌の化学療法においてはこれまでに検証されていなかった。食道癌化学療法であるドセタキセル、シスプラチン、5-フルオロウラシル(DCF)療法は多剤を併用し、数日間連続にて薬物投与を行うため、血液毒性が強く重篤な感染症を来すリスクが大きい。ペグフィルグラスチムを用いて骨髄抑制を予防することによる患者への直接的および間接的な効果、有効性について検証した。</p>	

2011年から2016年の期間に大阪急性期・総合医療センターで食道癌DCF療法を施行した20歳以上85歳以下の患者を対象とした。解析対象者65人のうち、21人がPEGフィルグラスチムを投与した。主要評価項目はgrade3, grade4の好中球減少症およびFebrile Neutropenia (FN)の発生率とした。grade3およびgrade4の好中球減少症の発生率は、PEGフィルグラスチム群でそれぞれ14.2%および11.4%、非PEGフィルグラスチム群ではそれぞれ33.6%および38.1%となり、いずれもPEGフィルグラスチム群で有意に低かった($p < 0.05$)。FNの発症率はPEGフィルグラスチム群11.4%、非PEGフィルグラスチム群43.3%となり、PEGフィルグラスチム群で有意に少なかった($p < 0.05$)。また次クールの化学療法開始までの遅延状況や入院期間についても、PEGフィルグラスチム群で有意な差を示した($p < 0.05$)。

以上のことから、食道癌の化学療法においてPEGフィルグラスチムを予防投与することは、好中球減少症およびFNのリスクを低下し、さらに入院期間も短縮できることが確認された。PEGフィルグラスチムを用いることでFN発症の頻度が低下すると、治療効果の増大だけでなく、広域スペクトルの抗生剤の使用量も減少し、耐性菌の産生抑制にもつながり、医療費の削減効果が期待される可能性が示された。

本研究を踏まえて、将来的には薬剤師が今以上に、がん薬物療法の副作用対策や緩和治療に対して積極的に関与し、がんに立ち向かう患者が少しでも辛い・苦しい思いをせずに治療に励むことができる、その一助となることを期待する。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (吉 田 祐 子)	
	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 教授 上島 悦子 副 査 教授 橋本 均 副 査 教授 辻川 和丈
論文審査の結果の要旨	
<p>申請者は、「がん患者の苦痛緩和を目指した臨床研究」として、以下の 2 編の研究をまとめた。</p> <p>I オピオイド投与患者の悪心・嘔吐に対するオランザピンの有用性の検討 では、オピオイドを用いた疼痛治療時、悪心・嘔吐症状の改善のため既存の制吐剤を予め投与しているが、十分な効果が得られない難治性の悪心・嘔吐に対してオランザピンが追加投与された。これにより、オランザピン併用前および併用後の悪心抑止率はそれぞれ 0%、56%であり、嘔吐抑止率についても同様に、併用前 12%から併用後 80%と、いずれも有意に抑止率が増加した ($p < 0.001$)。一方、有害事象については、傾眠傾向による中止例が 1 例あったものの、いずれも軽度上昇に留まったなど、オピオイド誘発の難治性嘔吐に対し、オランザピンが有用である可能性を初めて明らかにした。</p> <p>II 骨髄抑制の発症率の高い食道癌の化学療法を施行した患者に対して、ペグフィルグラスチム投与群と非投与群を比較した結果、grade 3 以上の好中球減少(投与群では 25.6%、非投与群では 69.7%)、FN の発症率(投与群では 11.4%、非投与群では 40.3%)をいずれも有意に抑制した。さらに、ペグフィルグラスチム投与群の 1 年値の無増悪生存期間は 69.2%、非投与群では 46.5% で、投与群で有意に延長した。</p> <p>以上、緩和医療における苦痛改善に資する研究であることから、博士(薬学)の学位論文に値するものと認める。</p>	