The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	抗悪性腫瘍薬の皮膚障害がQOLに与える影響の解析
Author(s)	浦川, 龍太
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76498
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　（　　浦川　龍太　　）	
論文題名	抗悪性腫瘍薬の皮膚障害がQOLに与える影響の解析

論文内容の要旨

抗悪性腫瘍薬は様々な副作用を高頻度で引き起こすものが多く、結果として患者のQOL低下や投与量の減量あるいは治療中止となる可能性がある。そのため、副作用の予防、早期発見、治療等の副作用管理はがん化学療法において必須である。しかし、経口抗がん剤による外来通院治療を行う患者には、いまだ薬剤師による介入がほとんど実施されていない。この背景には介入を担う薬剤師の人材不足があり、人材養成とともに、介入に役立つツールの開発が必要である。

現在、多種類存在する抗がん剤の皮膚障害で、どの皮膚障害が最も患者のQOLを損なうかは解明されていない。そこで本研究では、薬剤師による外来患者の皮膚障害対策を念頭に、患者のQOLに最も悪影響を及ぼす皮膚障害を解明することによって、効果的な薬剤師の介入の在り方について考察した。また、QOL測定ツールとしてSkindex29およびDLQIを用い、QOL評価ツールの比較および様々な皮膚障害がQOLに与える影響の比較を行った。

目的

皮膚毒性を有する抗悪性腫瘍薬を使用する日本人を対象とし、年齢や性別などの患者背景、使用薬剤、皮膚障害の重症度のどれがQOLに影響する因子となるかを検討する。抗悪性腫瘍薬の皮膚障害として代表的な手足症候群、皮疹、爪囲炎、乾皮症、色素沈着のうち、最もQOLに影響を及ぼす因子であるかを解析する。また、皮膚疾患特異的QOL測定ツールであるSkindex29とDLQIのいずれが優れているかを考察する。

方法

2017年4月1日から同年6月30日の期間、公立学校共済組合近畿中央病院において皮膚毒性を有する化学療法剤（カペシタビン、TS-1、セツキシマブ、パニツムマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、レゴラフェニブ、エベロリムス、アキシチニブ）による治療を行う患者を対象とした。適合基準は18歳以上、ECOGのPS0または1、QOLアンケートに適切に回答できる患者とした。除外基準は既に化学療法剤以外の原因による皮膚疾患を有する患者とした。以上を満たした患者のうち、文書による説明と同意が得られた患者を研究対象とした。患者は年齢、性別、化学療法のレジメンごとに分類した。年齢は中央値による2群、化学療法のレジメンは5群に分類した。皮膚障害は皮疹、皮膚乾燥、爪囲炎、色素沈着、手足症候群に分類し、その重症度をNCI-CTCAE ver4.0-JCOGを用いて評価した。また、これらの皮膚障害で最も高い重症度をworst skin toxicityの重症度とした。QOLはDLQIおよびSkindex29の両方を用いて評価し、DLQIは総合スコア、Skindex29は感情、症状、機能の3領域のスコアおよび総合スコアの4項目を解析の対象とした。患者背景による分類とQOLスコアはノンパラメトリック法を用いて比較した。また、各皮膚障害とQOLの関係を解明するため、ロジスティック回帰分析に患者背景の分類による補正を行った場合、さらにそれぞれの皮膚障害を相互に補正した場合の2通りを行った。統計学的検討は全て統計解析ソフトウェア（SPSS ver.24）を用い、両側で$p < 0.05$を統計学的に有意差ありとした。

結果

合計67名の患者が本研究に参加した。年齢中央値は71歳、男性37名、女性30名、化学療法レジメンはカペシタビンベース群32名、EGFR-TKI群18名、セツキシマブまたはパニツムマブ群6名、カペシタビン+パニツムマブ群3名、その他8名であった。各皮膚障害ともGrade0が最も多く、重症度が進むに従い人数は少ない傾向であった。worst skin toxicityはGrade0が18名、Grade1が30名、Grade2が14名、Grade3が3名であった。年齢、性別、化学療法レジメンによるQOLの有意な差は検出できなかった。Worst skin toxicityの重症度によるQOLスコアの違いを解析した結果、すべてのQOL項目に有意なQOLの差が検出された。さらにボンフェローニ補正による検定を行った結果、

Skindex29の症状領域では、Grade0とGrade2、Grade0とGrade3の間に、その他のDLQI総合スコアおよびSkindex29の感情領域、機能領域、総合スコアでは、Grade0とGrade2、Grade0とGrade3、Grade1とGrade2の間に有意なQOLの差を検出した。

患者背景の分類による補正を行って各QOL項目と皮膚障害の関係を解析した結果、皮膚乾燥はDLQIの総合スコアとSkindex29の症状領域、爪囲炎はDLQIの総合スコアとSkindex29の症状領域・機能領域・総合スコア、色素沈着はDLQIの総合スコア、手足症候群は全ての各QOL領域において有意にQOLと関連していた。さらにそれぞれの皮膚障害を相互に補正した結果、皮膚乾燥、爪囲炎、色素沈着の3項目は有意ではなかったものの、手足症候群のみSkindex29のすべての項目と有意に関連していた。また、皮疹はどのQOL項目とも関連がなかった。DLQIは、患者背景のみで補正した場合、皮膚乾燥、爪囲炎、色素沈着、手足症候群と有意な関連が見られたが、さらにそれぞれの皮膚障害を相互に補正した場合、有意な関連は全く検出することができなかった。

考察

皮膚障害によるQOLの低下は、年齢・性別・使用する抗がん剤の種類に関係なく、皮膚障害の重症度が高くなるほどQOLが低下することが分かった。また、Grade1とGrade2の間に大きなQOLの差があると推察され、Grade2の皮膚障害を防ぐための予防、早期発見、早期治療が望ましいと示唆された。本研究は、手足症候群が皮膚乾燥、爪周囲炎、色素沈着、発疹よりもQOLを低下させる強い要因であることを明らかにした。したがって、特に手足症候群では、予防、早期発見、および早期治療が必要であることを示唆する。また本研究では、化学療法の副作用による皮膚障害のQOL測定におけるSkindex29とDLQIの検出力、さらにはSkindex29のDLQIより優れた検出力が示された。従って、DLQIおよびSkindex29は化学療法の皮膚障害によるQOL評価ツールとして使用することが可能であり、Skindex29の方がより高感度に患者のQOLを測定できるものと推察される。しかし、DLQIはSkindex29より簡便であるため、研究の目的と状況に応じた選択が必要と考える。

手足症候群を発症する可能性の高い薬剤は、カペシタビン、レゴラフェニブ、スニチニブなどはじめとする内服薬が多い。使用する患者に対しては、特に注意を払った経過観察を行い、予防や早期発見のための患者指導を的確に行う必要があると考える。また、これら薬剤は院外処方で処方されることが多く、病院薬剤師が介入できる機会が限られているため、保険薬局薬剤師の介入あるいは保険薬局と病院との連携による副作用マネージメントが重要であると考える。その一例として、今回の皮膚障害の評価ツールについても情報共有し、外来化学療法における薬剤師の役割の確立の一助としていくことが望まれる。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　浦川　龍太　）			
論文審査担当者		（職）	氏　名
	主 査	教授	上田　幹子
	副 査	教授	藤尾　慈
	副 査	教授	辻川　和丈

論文審査の結果の要旨

抗悪性腫瘍薬は様々な副作用を高頻度で引き起こすものが多く、結果として患者のQOL低下や投与量の減量あるいは治療中止となる可能性がある。多種類存在する抗がん剤の皮膚障害のうち、どの皮膚障害が最も患者のQOLを損なうかは解明されていない。そこで、申請者は、薬剤師による外来患者の皮膚障害対策を念頭に、患者のQOLに最も悪影響を及ぼす皮膚障害を解明することで、効果的な薬剤師の介入について考察した。

はじめに、申請者は公立学校共済組合近畿中央病院において、皮膚毒性を有する化学療法剤による治療を行った患者を対象として、年齢、性別、化学療法のレジメンごとに分類した。皮膚障害は皮疹、皮膚乾燥、爪囲炎、色素沈着、手足症候群に分類し、その重症度をNCI-CTCAEver4.0-JCOGを用いて評価した。また、これらの皮膚障害で最も高い重症度をworst skin toxicityの重症度とした。一方、QOLは、DLQIおよびSkindex29の両方を用いて評価した。統計学的検討は全て統計解析ソフトウェア（SPSS ver.24）を用い、両側で$p < 0.05$を統計学的に有意差ありとした。

その結果、皮膚障害によるQOLの低下は、年齢・性別・使用する抗がん剤の種類に関係なく、皮膚障害の重症度が高くなるほどQOLが低下することが分かった。また、Grade1とGrade2の間に大きなQOLの差があり、Grade2の皮膚障害を防ぐための予防、早期発見、早期治療が望ましいと示唆する結果を得た。申請者は、手足症候群が皮膚乾燥、爪周囲炎、色素沈着、発疹よりもQOLを低下させる強い要因であることを明らかにし、特に手足症候群では、予防、早期発見、および早期治療が必要であることを示唆する結果を得た。また申請者は、化学療法の副作用による皮膚障害のQOL測定におけるSkindex29とDLQIの検出力、さらにはSkindex29のDLQIより優れた検出力を示した。従って、DLQIおよびSkindex29は化学療法の皮膚障害によるQOL評価ツールとして使用することが可能であり、Skindex29の方がより高感度に患者のQOLを測定できることを示した。

手足症候群を発症する可能性の高い薬剤は内服薬が多い。使用する患者に対しては、特に注意を払った経過観察を行い、予防や早期発見のための患者指導を的確に行う必要がある。また、これら薬剤は院外処方で処方されることが多く、保険薬局薬剤師の介入あるいは保険薬局と病院との連携による副作用マネージメントが重要である。申請者は皮膚障害の評価ツールについて病院と薬局で情報共有し、外来化学療法における薬剤師の役割の確立への期待を示した。

以上、申請者は、抗がん剤に起因する皮膚障害が患者のQOLに与える影響についてGrade1とGrade2の間に大きなQOLの差があること、特に手足症候群で、予防、早期発見、および早期治療が必要であることを示唆する知見を得たこと、DLQIおよびSkindex29が化学療法の皮膚障害によるQOL評価ツールとして使用することが可能であるという知見を得たことにより、博士（薬科学）の学位論文に値するものと認める。