

論文審査の結果の要旨

肺癌化学療法時に出現する吃逆と低ナトリウム血症の薬物治療学的意義に関する研究

Pharmacotherapeutic Significance of Hiccups and Hyponatremia during Lung Cancer Chemotherapy

論文提出者 鳥海真也 (Toriumi, Shinya)

悪性腫瘍に対する薬物療法は著明な抗腫瘍効果が期待できるものの、多彩な副作用が臨床上的重要な問題点となっている。副作用には、細胞障害性化学療法における嘔気・嘔吐のように、あらかじめ予防的処置がレジメンとして組み込まれているものもある。しかし、低認知性で患者の立場で経験しないとそのひどさが理解できないような、まだあまり注目されていない副作用も存在しており、その実態や危険因子などの解明が望まれる。

本研究は肺癌の化学療法において、ともすれば見過ごされがちであった吃逆と低ナトリウム血症に注目し、施設の倫理委員会の承認の下ヘルシンキ宣言と疫学研究の倫理ガイドラインを遵守して臨床研究を行い、これらの薬物治療学的意義を解析したものであり、以下のような結果を得ている。さらに、服薬指導症例のナトリウム値とバゾプレシン値の変動の経過から、新たなバゾプレシン分泌異常症 (SIADH) の発症機序を提唱している。

1. 吃逆は患者の生命を危険にさらすことは少ないが、患者の日常生活や治

療へのモチベーションに影響を与える。薬剤は吃逆の危険因子であり、これまで肺癌化学療法に伴う発症が報告されてきた。しかし、それらの報告の多くは海外のもので、しかも症例報告が多く、日本における実態もほとんど不明であった。そこで、単施設による後ろ向き観察研究により、初回肺癌化学療法時の吃逆の発症状況と危険因子について検討した。吃逆は、対象患者 120 例のうち 23 例に認められ、化学療法開始後 3 日以内に発症し、4 日以内に消失していた。睡眠に影響を及ぼす重症の吃逆は 2 例に認められた。独立した危険因子として、肺の手術歴のないこと、78 歳未満の男性、制吐剤のデキサメタゾンが抽出された。

2. 肺癌は、癌性疼痛などの身体的ストレス、シスプラチンや不適切な輸液などの薬物療法、腫瘍からのバゾプレシン分泌などにより低ナトリウム血症の発症率が高く、予後を悪化させる可能性が報告されている。しかし、一致した結果は得られていない。本研究は、初回化学療法中に発症する低ナトリウム血症が臨床経過へ及ぼす影響を、単施設研究による後ろ向き観察研究により検討した。低ナトリウム血症を血清ナトリウム値 136mEq/L 以下と定義し、治療前発症群と治療後発症群、未発症群に分けて比較検討した。低ナトリウム血症は、121 例のうち 67 例に認められ男性に多く、化学療法前の発症が 16 例、開始後の発症が 51 例であった。化学療法前から発症する場合は予後の悪化が認められたが、化学療法後に発症する場合は予後の変化は認められなかった。

3. 64 歳、男性、右肺門部 cT4N3M1 stage4 の進展型小細胞肺癌の SIADH 合併例において、緩和治療下の終末期に肺病変と肝転移巣の増大とともに血清ナトリウム値の低下、血漿バゾプレシン値、ProGRP 値および細胞融解マーカーの著増が認められ、腫瘍細胞の融解による新たな機序に基づく SIADH の発症を考える必要性を示した。

以上、本研究は日本人の肺癌の薬物療法において、これまで注目されていなかった吃逆の実態とリスクを明らかにした。また、低ナトリウム血症の発症時期と生命予後との関連を比較し、化学療法後ではなく化学療法前の低ナトリウム血症の存在が予後の悪化に関連していることを見出した。さらに、肺癌の緩和療法症例のバゾプレシン血漿濃度と細胞融解マーカーの上昇の一致から、細胞融解による SIADH の新たな発症機序を提唱した。以上の知見は、今後のより大規模な臨床研究の指針として重要であり、肺癌の薬物療法に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。

平成 30 年 8 月 24 日

主査 明治薬科大学 教授
庄 司 優 印

副査 明治薬科大学 教授
高 橋 晴 美 印

副査 明治薬科大学 教授
植 沢 芳 広 印