

論文審査の結果の要旨

進行膵がんに対する化学療法による有害事象に関する研究

Studies of Adverse Events Induced by Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer

論文提出者 入澤 愛 (Irisawa, Ai)

進行膵がんは難治性がんであり、ゲムシタビンによる化学療法による治療で約 6 か月、その後開発された 5-FU・イリノテカン・オキサリプラチンにレボホリナートを加えた FOLFIRINOX により、約 11 か月まで延長することが示されている。しかし、いずれにおいても 50%以上の患者で重篤な有害事象が発現することが報告されている。そのため、進行膵がんの化学療法による重篤な有害事象の発現頻度や程度を低下させ、有害事象による QOL 低下及び化学療法の中止や延期、減量の回避が望まれる。申請者は、進行膵がんに対する化学療法において高頻度に発現する消化器毒性と、日本人で発現率の高い FOLFIRINOX による好中球減少症に着目し、有害事象マネジメントの最適化を目的として、グレリンと消化器毒性との関連および FOLFIRINOX による重篤な好中球減少症のリスク因子解析を実施した。

第一章では、進行膵がんにおける活性グレリン比と消化器毒性との関係を検討した。グレリンは胃から分泌される摂食ホルモンであり、食道がん

患者において化学療法による消化器毒性にアシルグレリン補充療法が有効であった例が報告されている。申請者は、その点に着目し、進行膵がん患者を対象に消化器毒性と活性グレリン比の関係を明らかにするための前向き観察研究を実施した。初回化学療法前の患者 92 例を対象とし、化学療法前の血中グレリン濃度から、低 AGR 群と高 AGR 群に分け、患者背景因子の比較をおこなった。低 AGR 群では活性型のアシルグレリン、総グレリンが有意に低く、不活性型のデスアシルグレリンも低い傾向にあることから、グレリンの分泌が不十分な状態であることを明らかにした。次に患者背景因子との関係を検討した結果、低 AGR 群において高齢、食欲不振及びコリンエステラーゼ活性が低い患者が有意に多いことを示した。さらに化学療法開始後 3 か月間の Grade 2 以上の食欲不振の発現率が低 AGR 群で高い傾向を示した。これらの結果から、低 AGR 群に対してアシルグレリン補充により AGR を増加させることは、膵がん患者における化学療法による食欲不振を軽減する戦略の一つとなる可能性を示した。

第二章において、申請者は進行膵がんに対する modified FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) による Grade 3 以上の好中球減少症のリスク因子解析をおこなった。mFOLFIRINOX による治療を受けた患者のうち、UGT1A1*6 と UGT1A1*28 のいずれかがホモ接合型、もしくはダブルヘテロ接合型であった患者を除外した 122 例を解析対象とした。Grade 3 以上の好中球減少症と発熱性好中球減少症の発現率は、それぞれ 50.8%と 8.2%であった。さらに、Grade 3 以上の好中球減少症のリスク因子を特定するため、ロジスティック回帰分析をおこなった結果、治療前の白血球数低値、UGT1A1*28 または*6 のヘテロ接合体を有することが有意なリスク因子として検出された。これらのリスク因子をもつ患者では、外来治療で投与する際には経過に注意を払う必要があること、特に好中球数が最悪値を示す 7~14 日後に採血にて

好中球数を確認、電話で体調確認や体調不良時の対応方法や支持療法薬の使用方法を再度説明するなど、医療者側からの丁寧なフォローアップにより、有害事象の重篤化を予防することが重要であることを示唆した。

このように本研究では、進行腫がん患者の QOL 維持や生存期間延長に寄与する有用な研究成果を臨床現場にフィードバックし、有効で安全な薬物治療を行うためのエビデンスを報告できた研究成果である。以上、申請者の研究は、博士（薬学）の学位に値するものであることを認める。

令和 5 年 7 月 6 日

主査 明治薬科大学 教授

花田和彦 印

副査 明治薬科大学 教授

楡山暁史 印

副査 明治薬科大学 准教授

安武夫 印

なお、上記の者が提出した博士学位論文（本論文）について、剽窃のチェックを行った結果、問題は認められませんでした。

令和 5 年 7 月 6 日

主査（自署）：