

博士論文要旨

造血器腫瘍の化学療法における消化器系副作用対策の

臨床アウトカム評価に関する研究

加藤（林） 寛子

造血器悪性腫瘍は、胃癌や大腸癌等の固形癌と比べ化学療法や放射線療法に対して高感受性であるため治癒が望める場合が多い。一方、本疾患の治療は、効果を高める目的で薬剤の用量を増加させることがあり、骨髄機能抑制、口内炎や便秘等の様々な有害事象が頻発するため、これらの有害事象を軽減するための支持療法が不可欠となる。本研究では、造血器悪性腫瘍の化学療法における副作用対策の臨床アウトカム評価に関して以下の3つの検討を行った。

1. 造血器悪性腫瘍に対する造血幹細胞移植前大量化学療法に伴う口内炎に対するポラプレジンク・アルギン酸ナトリウム懸濁液予防投与の有効性

造血幹細胞移植前の全身放射線照射を併用した大量化学療法においては、口内炎がほぼ必発し、重篤化するとQOLを損ない治療継続が困難となる。著者らの研究グループは、ポラプレジンクをアルギン酸ナトリウムに懸濁した液（以下、PZ-AG懸濁液）が放射線化学療法を行われる頭頸部癌患者において顕著に口内炎を予防することを報告した。そこで、本研究においては、造血幹細胞移植前の大量化学療法に伴う口内炎に対するPZ-AG懸濁液の予防効果について検討した。その結果、PZ-AG懸濁液を予防的に使用することにより、重篤な口内炎の発現を顕著に抑制でき、がん治療における口内炎予防薬として有用であることが示唆された。

2. 口内炎予防薬としてのPZ-AGトローチの開発と臨床評価

PZ-AG懸濁液は液剤であるため、携帯性が乏しく、味や使用感が悪い等の問題点がある。これらの問題点を解決するために、PZ-AGの新規剤形としてトローチ製剤（以下、

PZ-AGトローチ)の開発を行った。その結果、作製した製剤は、日本薬局方の基準に適合した含量均一性を示し、さらに、室温下で24週間は安定であった。このトローチを用いて造血幹細胞移植前の大量化学療法による口内炎に対する予防効果を検討した結果、予防投与がなかった群と比較して口内炎発現率を有意に低下させ、その効果はPZ-AG懸濁液とほぼ同等であった。PZ-AGトローチは、携行可能な剤形であるため、外来患者にも適用ができ、がん患者のQOL改善に寄与することできると考えられた。

3. 非ホジキンリンパ腫患者における CHOP (シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン) 療法施行時の便秘対策の問題点について

悪性リンパ腫全体の9割を占める非ホジキンリンパ腫 (NHL) の標準治療法である CHOP 療法においては、便秘が高頻度に発現する。さらに、ビンクリスチンによる有害事象として麻痺性イレウスがあるが、この場合、便秘の発現が先行する。そこで、CHOP 療法が行われた NHL 患者における緩下剤予防投与の有用性について検討した。緩下剤としては88%の患者に酸化マグネシウムが使用され、さらに、プレドニゾンによる胃潰瘍予防目的でほぼ全ての患者に制酸剤が投与されていた。一方、本研究においては、緩下剤予防投与による有意な便秘予防効果は見られず、制酸剤による胃内 pH の上昇が酸化マグネシウムによる緩下作用を阻害した可能性が考えられた。そのため、制酸剤投与患者の便秘予防薬としてマグネシウム塩以外の緩下剤を選択することが必要であると考えられた。

造血器悪性腫瘍の治療においては治癒が期待できることから、強力な治療法が選択されるため、治療に伴う副作用の管理は極めて意義が大きい。これらの副作用対策は患者 QOL の向上ならびに治療の成功にも繋がると考えられる。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	加藤（林） 寛子 (岐阜県)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第 3 7 4 号
学位授与年月日	平成 3 0 年 3 月 1 0 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当者
学位論文の題名	造血器腫瘍の化学療法における消化器系副作用対策の臨床アウトカム評価に関する研究
論文審査委員	(主査) 竹内 洋文
	(副査) 足立 哲夫
	(副査) 井口 和弘

本研究は、造血器悪性腫瘍治療のための造血幹細胞移植前大量化学療法に伴う口内炎あるいは便秘という副作用を軽減することを目的とした薬物投与の有用性を検証し、よりよい医療へ繋げることを目指したものである。ポラプレジック懸濁アルギン酸ナトリウム溶液（PZ-AG 懸濁液）を予防的に使用することにより、重篤な口内炎の発現を顕著に抑制できることを明らかにした。さらに、PZ-AG 懸濁液は、口腔内疼痛などの随伴症状も抑制し、口内炎の予防薬として有用であることが示された。PZ-AG の新規剤形としてトローチ製剤（以下、PZ-AG トローチ）の開発を行った。予防投与がなかった群と比較して口内炎発現率を有意に低下させ、その効果は PZ-AG 懸濁液とほぼ同等であることを明らかにした。非ホジキンリンパ腫（NHL）の標準治療法である CHOP または CHOP 類似療法における副作用として問題となる便秘予防において、酸化マグネシウムは有用でないことを明らかにした。この原因は、同時に処方される制酸剤による胃内 pH の上昇が酸化マグネシウムの緩下作用を阻害した可能性が考えられ、便秘予防薬としてはマグネシウム塩以外の緩下剤が必要であることを示した。

以上のように、本研究は副作用軽減のための薬物治療を科学的根拠に基づいて明らかにしており、博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。