

## 学位論文題名

## オキサリプラチンによる末梢神経障害の評価における、患者自記式の新規評価尺度の多施設共同前向き妥当性検証研究

## 学位論文内容の要旨

【背景と目的】本邦の結腸・直腸悪性新生物による死亡は年々増加してきており、罹患率に関しても上昇傾向が認められている。進行結腸・直腸癌の薬物療法では 5FU を中心とした治療が行われていたが、現在ではオキサリプラチン (oxaliplatin) を含む多剤併用化学療法が標準治療としての有効性が示され、多くの患者さんで使用されるようになってきている。オキサリプラチンによる慢性期末梢神経障害が用量制限毒性となっており、その対策法の開発が試みられているが、有効な治療薬の開発には至っていない。この末梢神経障害の評価には Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver3.0 が本邦では広く用いられているが、この尺度を用いた医師による評価は患者自身が感じている症状よりも評価が低いことが指摘されている。Hausheer らによって開発された Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ) は、抗がん剤治療による末梢神経障害をより簡便に評価できるように作成された自記式の調査票で、オキサリプラチン用に改変がなされたもの (PNQ-oxaliplatin) も作成されており、本研究では PNQ-oxaliplatin の妥当性に関する検証を多施設共同前向き調査研究にておこなった。

【対象と方法】対象は、本院を含む中核医療施設における結腸直腸癌患者 120 名で、2008 年 1 月から 2009 年 10 月までの期間に FOLFOX4 レジメン、または modified FOLFOX6 レジメンによる化学療法を開始された症例である。全身状態については Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) による全身状態 (Performance Status) の評価尺度 (ECOG PS) で、0 または 1 とし、年齢は治療開始時点で 20 歳から 75 歳までを対象とした。末梢神経障害の評価尺度として、医師による評価尺度と患者による評価尺度をそれぞれ用いた。医師による評価尺度は CTCAE を用い、患者による評価尺度として、Functional Assessment of Cancer Therapy / Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity questionnaire の 11 項目の subscale (Ntx-subscale)、今回妥当性の検証を行う PNQ-oxaliplatin を用いて調査を実施した。各評価は、オキサリプラチンの投与開始前 1 週間以内、および治療期間中はオキサリプラチンの投与 2 回を行う毎で、次回投与直前に調査を行った。オキサリプラチンによる治療の中止が決定された場合には、オキサリプラチンの投与期間中の末梢神経障害の最終調査日から起算し 8 週毎に調査を行った。また末梢神経障害評価の再現性を確認する目的で Test-Retest 法を併せて実施した。また、CTCAE Grade 2 以上の末梢神経障害を生じた症例では、化学療法中止後も末梢神経障害評価を 8 週毎に調査を継続した。

【結果】登録は 120 例中、調査票の回収が行えなかった症例など 7 例を除いた 113 例を解析対象とした。男性が 65 例、女性が 45 例で、性別不明が 3 名。年齢の中央値 (範囲) は 62 (34-74) 歳で、全身状態に関しては ECOG PS において 0 が 92 例、1 が 16 例であった。本研究期間中でのオキサリプラチンの平均投与量は 1 症例当たり 1148 mg であった。末梢神経障害の平均調査回数 (範囲) は 5.4 (1-13) 回であった。評価尺度の妥当性検討の目的に評価を行った以下の 6 項目について結果を示す。

## ・受容性評価

すべての評価尺度に関して 90% 以上の回答率が得られ良好な結果であった。

#### ・感度評価

PNQ-oxaliplatinによる感覚性末梢神経障害において、他の評価尺度に比べ比較的早い段階で末梢神経障害が検出される傾向が認められた。また、標準化反応平均 (SRM) によるエフェクトサイズの評価では、感覚性障害でエフェクトサイズは大きく (CTCAE\_S:1.55, PNQ\_S:1.08), 運動性障害で中等度 (CTCAE\_M:0.33, PNQ\_M:0.52) であった。

#### ・構成概念妥当性評価

Spearman の相関係数において、運動性末梢神経障害では弱い相関 (相関係数 0.294~0.445) が、感覚性末梢神経障害では中等度の相関 (相関係数 0.522~0.597) が認められた。

#### ・基準妥当性評価

PNQ-oxaliplatin と CTCAE との評価の一致性の検討に関して、重み付き  $\kappa$  係数を算出した。運動性、感覚性ともに中等度の一致性 (それぞれ 0.38, 0.50) が認められた。

#### ・再現性評価

Test-Retest 法による検討で、感覚性末梢神経障害においては強い相関 (相関係数 0.808) が認められ、運動性末梢神経障害においては中等度の相関 (相関係数 0.589) が認められた。

#### ・臨床的妥当性評価

オキサリプラチンの総投与量が増すごとに末梢神経障害の発生率およびその程度が増していく傾向が認められ、Grade 2 以上の感覚性末梢神経障害が半数に認められるオキサリプラチンの総投与量の推定値は CTCAE では 791mg/m<sup>2</sup>, PNQ-oxaliplatin では 851mg/m<sup>2</sup> であった。運動性末梢神経障害ではその発生率は低く、Grade 2 以上の障害は全経過を通じても 2 割程度で、最終的な Grade 2 以上の末梢神経障害の累積発症率は、CTCAE\_S, PNQ\_S, CTCAE\_M, PNQ\_M の順に 76.6%, 55.5%, 3.8%, 29.2% であった。また、末梢神経障害の推定残存割合では、CTCAE\_S, PNQ\_S, CTCAE\_M, PNQ\_M の順に、1 年残存割合が 72.0%, 65.2%, 21.8%, 12.5% であった。

#### 【考察】

結果から、PNQ-oxaliplatin は末梢神経障害を評価する尺度として、その信頼性、再現性、利便性、妥当性の観点から有用な評価尺度であると考えられた。また、感覚性末梢神経障害においては、患者評価である PNQ-oxaliplatin の方が、医師評価による CTCAE による評価よりも、オキサリプラチンの総投与量のより少ない段階での末梢神経障害の高い発生率が認められており、臨床現場での感覚性末梢神経障害の評価に関して、より有効な評価尺度であると考えられた。運動性末梢神経障害において、PNQ-oxaliplatin と他の評価尺度との関連性が、感覚性末梢神経障害と比べ低くなった原因として、運動性末梢神経障害の発生頻度及びその程度が比較的軽微であったことが影響したものと考えられ、オキサリプラチンによる末梢神経障害は感覚性障害が優位であると考えられた。本研究では Grade 3 の末梢神経障害は感覚性および運動性ともにほとんど認められていないが、その理由として、末梢神経障害が増悪する前にオキサリプラチンを早期に休薬していた可能性が考えられた。本研究の限界としては、評価尺度の妥当性を検討するには末梢神経障害の発生数が十分でなかった可能性が考えられた。また、本研究実施時点では慢性期末梢神経障害に対する有効な対処療法は確立しておらず、併用薬に対する制限は本研究では行わなかったが、併用薬の効果が本研究に影響を及ぼした可能性が本研究の限界として考えられた。

#### 【結論】

- ・PNQ-oxaliplatin は、オキサリプラチンによる末梢末梢神経障害を評価する手法として、有用であることが示唆された。
- ・PNQ-oxaliplatin を含む患者による末梢神経障害の評価は、医師による評価と同様に有効回答が得られ、症状の検出程度も良好であった。
- ・PNQ-oxaliplatin による末梢神経障害の評価は、運動性よりも感覚性の障害においてより高い再現性が認められ、他の評価尺度との相関も感覚性でより高い傾向が認められた。
- ・PNQ-oxaliplatin による末梢神経障害の評価は、感覚性障害において他の評価尺度に比較し、より早期に末梢神経障害を検出できるものと考えられた。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 玉 腰 暁 子  
副 査 教 授 佐 藤 典 宏  
副 査 教 授 秋 田 弘 俊

## 学位論文題名

### オキサリプラチンによる末梢神経障害の評価における、患者自記式の新規評価尺度の多施設共同前向き妥当性検証研究

本邦の結腸直腸悪性新生物による死亡は年々増加してきており、進行結腸直腸癌の薬物療法では 5FU を中心とした治療がこれまで行われていた。現在ではオキサリプラチン (oxaliplatin) を含む多剤併用化学療法が標準治療としての有効性が示され、多くの患者で使用されるようになってきている。オキサリプラチンによる慢性期末梢神経障害はその用量制限毒性となっており、対策法の開発が試みられているが有効な治療薬の開発には至っていない。この末梢神経障害の評価には医師による評価、患者による評価など種々の評価尺度の検討が行われているが、今回、Hausheer らによって開発された Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ) を用い、その妥当性に関する検証を多施設共同前向き調査研究にて行った。対象は、結腸直腸癌患者 120 名で、2008 年 1 月から 2009 年 10 月までの期間に FOLFOX4 レジメン、または modified FOLFOX6 レジメンによる化学療法を開始された症例である。年齢は治療開始時点で 20 歳から 75 歳までを対象とし、末梢神経障害の評価尺度として、医師による評価尺度と患者による評価尺度をそれぞれ用い、オキサリプラチンの投与期間中および投与終了後にも継続して神経毒性の評価を行った。各評価は、オキサリプラチンの投与開始前 1 週間以内、および治療期間中はオキサリプラチンの投与 2 回毎に行われ、治療の中止後は 8 週毎に調査を行った。また末梢神経障害評価の再現性を確認する目的で Test-Retest 法を併せて実施した。登録 120 例中、調査票の回収が行えなかった症例など 7 例を除いた 113 例を解析対象とした。男性が 65 例、女性が 45 例で、性別不明が 3 名。年齢の中央値 (範囲) は 62 (34-74) 歳で、全身状態に関しては Eastern Cooperative Oncology Group による全身状態評価指標 ECOG PS において 0 が 92 例、1 が 16 例であった。本研究期間中でのオキサリプラチンの平均投与量は 1 症例当たり 1148 mg で、末梢神経障害の平均調査回数 (範囲) は 5.4 (1-13) 回であった。評価尺度の妥当性検討の目的に、受容性、感度、構成概念妥当性、基準妥当性、再現性、臨床的妥当性について評価を行った結果から、PNQ は末梢神経障害を評価する尺度として、その信頼性、再現性、利便性、妥当性の観点から有用な評価尺度であると考えられた。また、感覚性末梢神経障害においては、患者評価である PNQ の方が、医師評価による Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) を用いた評価よりも、オキサリプラチンの総投与量のより少ない段階での末梢神経障害の高い検出率が認められており、臨床現場での感覚性末梢神経障害の評価に関して、より有効な評価尺度であると考えられた。

スライドを用いた口頭発表後、副査の佐藤典宏教授より、今回評価したのは神経毒性が慢性または急性のいずれの型の神経障害であるか、また、オキサリプラチンの総投与量による Grade 2 (Grade C) 以上の末梢神経障害発生率の変化に関し PNQ の感覚性が早期で発生頻度が高くなるが最終的に CTCAE との差が無くなり逆転する経過となっている点に関して、さらに、運動性神経障害の発生頻度が低い理由に関して質問があった。また、副査の秋田弘俊教授からは、多施設共同の前向き調査研究の実施に当たっての要点について、また、データの回収に当たっての工夫について、感覚性神経障害は再現性が運動性神経障害に比べ高くなっている点に関して、さらに、患者自記式の評価方法の今後に関する展望について質問がなされた。主査の玉腰暁子教授からは、構成概念妥当性の検討方法に関して、および今回用いた調査票の英語原版での評価内容に関して質問がなされた。いずれの質問に対しても、申請者はその主旨をよく理解し、自らの研究内容と文献的考察を交えて適切に回答し、本研究の結果を生かした今後の患者自記式調査の展望についても説明を行った。

この論文は、患者自記式の調査票である PNQ の末梢神経障害評価に関する有用性を評価したものであり、従来の評価方法と比べ同様の毒性検出が可能であり、感覚性末梢神経障害においては、より早期での神経毒性の検出が可能であることを示した点で、高く評価され、今後の結腸直腸癌の標準的化学療法の副作用を評価する手法として活用されていくことが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと判定した。