

京都大学	博士（人間健康科学）	氏 名	華井 明子
論文題目	Effects of Cryotherapy on Objective and Subjective Symptoms of Paclitaxel-Induced Neuropathy: Prospective Self-Controlled Trial (化学療法に伴う末梢神経障害の主観的・客観的症状に対する冷却療法の予防効果の検討)		
(論文内容の要旨)			
【背景】化学療法に伴う末梢神経障害（Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy ; CIPN）は抗悪性腫瘍薬の使用に伴い発症する四肢遠位部のしびれを中心とした副作用である。CIPN に対し有効な治療法・予防法は確立されておらず一度発症すると休薬後も症状が消失しない場合があり、長期にわたり生活の質に影響を与える。そこで今回、CIPN を高頻度で引き起こすパクリタキセル療法施行時に冷却グローブ・ソックスを装着し CIPN を予防できるか検討した。 【方法】対象者は京都大学医学部附属病院より、毎週パクリタキセル療法（80mg/m²1 時間）を累積 960mg/m² 以上施行予定の成人患者のうち文書によるインフォームド・コンセントが得られた者とした。ただし、パクリタキセル投与前に神経障害または浮腫が発現している患者および冷却禁忌である患者は除外した。パクリタキセル投与の 15 分前から 15 分後まで計 90 分間、利き側手足に冷却グローブ・ソックスを装着し、非利き側手足を無介入コントロールとして比較を行った。主要評価項目は 960mg/m² 投与時点における触覚閾値の変化による CIPN の発症率とした。また温覚閾値、(Patient Neuropathy Questionnaire (PNQ) で評価した自覚症状、grooved pegboard test で評価した手指巧緻性、自覚症状発症までの期間を評価した。 【結果】乳がん患者 40 名に対し介入を行った。肺炎、重度の疲労、重度の肝障害、黄斑浮腫により 4 名が 960mg/m² 投与前に脱落し 36 名について主要解析を行った。冷却を理由とした脱落者はなかった。介入側手足では CIPN による触覚閾値、温覚、手指巧緻性の悪化、自覚症状の重症度が臨床的・統計学的に有意に低かった。さらに日常生活しびれを自覚するまでの時間が有意に延長した。 【考察】本研究により手足の局所冷却は CIPN の諸症状およびそれに伴う日常生活の制限の予防に有用であることが複数の評価項目について一貫した結果として示された。さらに冷却に伴う患者脱落は発生しなかった。 本研究の限界として以下 3 点が挙げられる。第一に冷却介入はプラセボ効果が避けられない点である。ただし恣意的操作が難しい複数の客観指標において一貫した結果が得られており影響は少なかったと考える。第二に比較対照は全て非利き手側の手足とした点である。比較側の有害事象発生率上昇が懸念されたが先行研究と同程度であったため影響は少なかったと考える。第三に本研究では追跡調査を実施しなかったため長期効果について言及できない点である。また今後適応拡大を考慮するにあたって予防メカニズムについてさらなる検討が必要である。			

【結論】冷却療法はパクリタキセル療法に伴う CIPN の主観的・客観的症状を予防することが示された。CIPN 予防が可能となることで円滑な化学療法遂行が可能となりがん治療中および治療後の生活の質の低下の抑制が期待される。
（論文審査の結果の要旨）
本研究では、手足の局所冷却により抗がん薬の副作用である末梢神経障害を予防できることを、左右比較デザインによる臨床試験により明らかにした。毎週パクリタキセル療法（80mg/m ² ）を受ける 40 名の乳がん患者を対象に、投与時間に合わせ計 90 分間冷却用グローブ・ソックスの装着を利き手側手足に行い、非利き手側手足と症状を比較した。評価には客観的評価として触覚閾値・温度覚・振動覚・手指巧緻性検査、主観的評価として質問紙評価を用いた。結果、パクリタキセル累積 960mg/m ² 投与時点での諸症状の発症が介入側では半数以下に抑えられ、その差は統計学的にも有意であった。また発症までの期間も介入側手足では遅延した。
具体的に評価すべき点は以下の通りである。
1. 治療・予防法が確立していない症状に対し新たな予防法の Evidence を創出したこと
2. 個人内左右比較により介入側と比較側の背景要因を統一することで、最小のサンプルサイズでバイアスの少ない妥当な結果を導き出したこと
3 患者盲検下での検査を主評価項目として末梢神経障害の症状を多面的に評価し、結果が一貫性と十分な Effect size を有していること
以上の研究は冷却療法による抗がん薬起因性末梢神経障害の予防効果を明らかにし、当該治療を行う患者の生活の質の維持に貢献するものである。
したがって、本論文は博士（人間健康科学）の学位論文として価値あるものと認める。
なお、本学位授与申請者は、平成 30 年 1 月 23 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：2017 年 10 月 12 日 以降