

氏名	鄭 榮 哲
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1287号
学位授与の日付	2022年3月13日
学位論文題名	Establishment of the menthol test as a clinical evaluation method for oxaliplatin-induced neuropathy 「オキサリプラチン神経毒性に対するメントール試験による臨床的評価法の確立」 Fujita Medical Journal. in press
指導教授	須 田 康 一
論文審査委員	主査 教授 堀 口 明 彦 副査 教授 守 瀬 善 一 教授 廣 岡 芳 樹

#### 論文内容の要旨

##### 【緒言】

抗がん剤であるオキサリプラチンの使用において、90%と高率に発生する末梢神経障害(Oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity,以下OPN)は、本薬剤の特徴的有害事象であり患者のQOLに悪影響を与える。その特徴は投与直後の冷感刺激性疼痛と慢性期の感覚障害である。

OPNの臨床上的の問題としては症状そのものの客観的な評価が存在しない点である。

OPN発現の機序として冷覚受容体Transient Receptor Potential(以下TRP)チャネルの過剰発現が注目されている。寒冷感受性TRPM8はメントールの受容体で、メントールによって活性化されることが知られている。先行研究における、舌メントール試験はOPNを定量的に確認できる可能性が示唆されている。舌メントール試験は従来評価法と異なり、神経毒性が重症化する前に評価できる可能性があり、経時的な変化を評価することにより本検査法の有用性を検証するために本研究を立案した。

##### 【目的】

TRPM8の選択的アゴニストであるメントール溶液を舌に塗布し、オキサリプラチンの投与前後のCDT(cold sensation detection threshold)を測定する舌メントール試験をOPN評価法として確立し、オキサリプラチンの投与量減量、使用中止時期の指標になり得るか検討する。

##### 【方法】

化学療法未導入大腸癌のオキサリプラチンを含む化学療法施行例で、TRPM8の選択的アゴニストであるメントール溶液を舌に塗布し、オキサリプラチンの投与前後のCDTを

測定する舌メントール試験を施行した。1.初回投与時における、投与前後におけるCDTの比較、2.5回投与した患者におけるCDTの変化、3.DEB-NTC(神経症状-感覚性毒性基準)スケールを使用し、投与前に末梢神経障害のアンケートを行いCDTとの関連を解析することを、検討項目とした。

##### 【結果】

1.初回投与前平均CDTは0.343%(0.005%-1%)(n=38)、初回投与後平均CDTは、0.320%(n=38)(0.005%-1%)であり、初回投与前後で比較すると、CDTは低下する傾向にあったが、統計学的有意差は認めなかった。2.投与量(mg/m<sup>2</sup>)に関して、初回投与群と2回目以降から、初回投与量と比較し、徐々に減量を行っており、統計学的に有意に低値であった。

CDT値に関しても、回数を重ねるごとにCDTは低下し、3回目で初回投与前CDT値と比較し有意な低下(初回CDT 0.406→3回目CDT 0.289, P=0.042)を示した。投与前後のCDT比較においては、3回目、5回目(3回目:P=0.004, 5回目:P=0.042)のみ投与前後で有意なCDTの低下を認めた。3.DEB-NTCのGrade2の神経障害をきたした症例における、Grade増悪前の投与前CDTと増悪時の投与前CDTを比較した。低下する傾向にあった。Grade増悪前の投与前後のCDT比較したところ、増悪前の投与前後でCDTが有意に低下した(P=0.036)。

##### 【結語】

進行・再発大腸癌患者へのオキサリプラチン投与前後にメントール試験を行うことによって、早期に客観的にOPNの悪化を予測できる可能性が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

オキサリプラチンは大腸癌治療のキードラッグの1つであるが、高率にOPNを誘発する。OPNは重篤化すると治療強度や患者QOLの低下に繋がるため、その適切なマネージメントが肝要である。申請者等は、メントール溶液により舌の冷感を刺激し、その知覚閾値(cold sensation detection threshold, CDT)を定量評価する舌メントール試験が、OPN重篤化早期発見に有用であるという仮説を立て、オキサリプラチン含有レジメによる化学療法を行った大腸癌患者を対象として、臨床的に検証した。本研究では、オキサリプラチン累積投与量増加に伴いCDTが低下すること、患者の主観的評価に基づく末梢神経障害のGrade(DEB-NTC)悪化に先んじてオキサリプラチン投与前後でCDTが有意に低下することが示され、審査で高く評価された。一方、CDT低下がOPN重篤化に先んじるメカニズムや、末梢神経障害の重篤度や病状進行に応じてオキサリプラチンの中止・再開を検討するstop-and-go strategyの指標として本試験が有用かどうかについては検討されておらず、今後の課題とされた。本研究の内容はFujita Medical Journal誌に掲載されており、十分学位に値するものと評価された。