

がん化学療法施行患者における有害事象と患者背景および  
支持療法に関する研究

2024年3月

北海道科学大学大学院

清水 敦也

指導教員

佐藤 秀紀

## 目次

略語/略号表 .....	1
緒言 .....	4
<b>第 1 章 Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events による化学療法誘発性末梢神経障害に対するミロガバリンの効果の検討について .....</b>	<b>5</b>
第 1 節 目的 .....	5
第 2 節 方法 .....	6
2-1 対象患者 .....	6
2-2 PRO-CTCAE シート .....	7
2-3 調査方法 .....	8
2-4 統計解析 .....	8
2-5 倫理的配慮 .....	8
第 3 節 結果 .....	9
3-1 患者背景 .....	9
3-2 ミロガバリンの投与量と Grade 推移 .....	10
3-3 治療効果 .....	11
第 4 節 考察 .....	12
第 5 節 小括 .....	14
<b>第 2 章 大腸がん患者における術前 Geriatric Nutritional Risk Index と術後補助化学療法における有害事象発現と治療期間の関連性について.....</b>	<b>15</b>
第 1 節 目的 .....	15
第 2 節 方法 .....	16
2-1 対象患者 .....	16
2-2 調査方法 .....	16
2-3 統計解析 .....	16
2-4 倫理的配慮 .....	17

第 3 節 結果 .....	18
3-1 患者背景 .....	18
3-2 有害事象 .....	19
3-3 単変量解析と多変量 Cox 回帰比例ハザード分析 .....	21
3-4 治療期間の比較 .....	22
第 4 節 考察 .....	23
第 5 節 小括 .....	26
第 3 章 肺がん患者における <i>Geriatric Nutritional Risk Index</i> と免疫チェックポイント阻害薬の有害事象の発現状況および治療期間の関連性についての研究 .....	27
第 1 節 目的 .....	27
第 2 節 方法 .....	29
2-1 対象患者 .....	29
2-2 調査方法 .....	29
2-3 統計解析 .....	29
2-4 倫理的配慮 .....	30
第 3 節 結果 .....	31
3-1 患者背景 .....	31
3-2 有害事象 .....	32
3-3 単変量解析と多変量 Cox 回帰比例ハザード分析 .....	34
3-4 TTF の比較 .....	35
第 4 節 考察 .....	36
第 5 節 小括 .....	39
総括.....	40
謝辞.....	42
参考文献.....	43

## 略語/略号表

本論文においては、以下の略語を用いた(アルファベット順)

ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Asparate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BEV	Bevacizumab	ベバシズマブ
BMI	Body Mass Index	ボディマス指数
BSA	Body Surface Area	体表面積
CAPOX	Capecitabine+ Oxaliplatin	カペシタビン+ オキサリプラチン
Ccr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CIPN	Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy	化学療法誘発性末梢神経障害
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
DOC	Docetaxel	ドセタキセル
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推定糸球体濾過量
GnP	Gemcitabine+ nab-Paclitaxel	ゲムシタビン+ ナブパクリタキセル

GNRI	Geriatric Nutritional Risk Index	高齢者栄養リスク指数
HFS	Hand Foot Syndrome	手足症候群
ICI	Immune Checkpoint Inhibitor	免疫チェックポイント阻害薬
irAE	immune related Adverse Events	免疫関連有害事象
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
mFOLFOX6	Oxaliplatin+ 5-Fluorouracil+ Levofolinate	オキサリプラチン+ 5-フルオロウラシル+ レボホリナート
mFOLFOXIRI	Oxaliplatin+ Irinotecan+ 5-Fluorouracil+ Levofolinate	オキサリプラチン+ イリノテカン+ 5-フルオロウラシル+ レボホリナート
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NRI	Nutritional Risk Index	栄養リスク指数
NRS	Numerical Rating Scale	ヌーメリック・レイティング ・スケール
OS	Overall Survival	全生存期間
OX	Oxaliplatin	オキサリプラチン
PANI	Panitumumab	パニツムマブ

PFS	Progression Free Survival	無増悪生存期間
PRO-CTCAE	Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events	患者報告アウトカム有害事象 共通用語基準
PS	Performance Status	パフォーマンスステータス
PTX	Paclitaxel	パクリタキセル
QOL	Quality of life	クオリティ・オブ・ライフ
RAM	Ramucirumab	ラムシルマブ
ROC	Receiver Operating Characteristic	受信者動作特性
Scr	Serum creatinine	血清クレアチニン
TTF	Time to Treatment Failure	治療成功期間
VAS	Visual Analogue Scale	視覚的評価スケール

## 緒言

日本人のがん罹患状況は、1981年に死因の第1位となって以降も増加し続けており、2人に1人が生涯のうちに一度がん罹患する時代となっている。部位別死亡率は、男性では「肺」が一環として上昇を続け第1位、女性においては「大腸」が上昇を続け、2003年から第1位へと推移している。一方で、従来の細胞障害性抗がん薬に加え、分子標的薬および免疫チェックポイント阻害薬(以下、ICI)など、薬物療法の開発を含めた医療技術の進歩により、5年相対生存率は向上している。しかし、これらがん化学療法に用いられる薬剤は、患者の Quality of life(以下、QOL)の低下を著しく低下させる有害事象を発現する場合があります。治療の継続性にも影響を及ぼす可能性がある。これら有害事象を最小限に抑えながら治療を遂行するために、病院薬剤師は有害事象を正しく評価し、多職種医療チームの中で医師や看護師等と協働の上、患者に質の高い薬学的管理を提供する必要がある。本論文では、がん化学療法における有害事象に対して、病院薬剤師が介入することによる治療の遂行および効果の向上を目的とし、大腸がん、肺がん、胃がん、乳がん患者を対象に研究を行った結果を3章にわたり詳述する。

第1章では、患者のQOLを著しく低下させる有害事象の一つである化学療法誘発性末梢神経障害(Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: 以下、CIPN)に対するミロガバリンの効果について、Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events(以下、PRO-CTCAE)で評価を行った研究について述べる。

第2章では、Geriatric Nutritional Risk Index(以下、GNRI)を栄養指標とし、大腸がんの術後補助化学療法であるCAPOX療法を施行した患者における手術前のGNRIと、有害事象発現と治療期間の関連性について調査を実施した研究について述べる。

第3章では、肺がんのICI単独投与治療において、治療開始前のGNRIと、ICI治療の有効性および免疫関連有害事象(以下、irAE)発現状況との関連性について調査した研究について述べる。

## 第 1 章 Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology

### Criteria for Adverse Events による化学療法誘発性末梢神経障害に対するミロガバリンの効果の検討について

#### 第 1 節 目的

オキサリプラチン(以下、OX)などのプラチナ系抗がん薬や、パクリタキセル(以下、PTX)、ドセタキセル(以下、DOC)などのタキサン系抗がん薬の有害事象に、CIPNがある。CIPNは、患者のQOLを著しく低下させ、OXにおいては用量規制因子であり、患者の治療の継続性に影響を及ぼす場合がある<sup>1)</sup>。OXは大腸がん、胃がんの術後補助化学療法におけるキードラッグであり、当院においても多く使用されている。CIPNに対してはデュロキセチンやプレガバリンの有効性が認められた報告<sup>2)3)</sup>があるが、未だ治療方法が確立していない。近年、ミロガバリンが末梢性神経障害性疼痛に保険適応となり、CIPNに対しても用いられるようになった。ミロガバリンは、神経系において電位依存性カルシウムチャネルの機能に対し補助的な役割をなす $\alpha_2\delta$ サブユニットとの結合を介して、カルシウム電流を抑制することにより効果を発現すると考えられている薬剤である<sup>4)</sup>。CIPNは、発現Grade評価が血液検査等のデータでは評価がしづらく、患者からの訴えを正しく評価することが大切である。そのため当院では、医療従事者の主観による評価であるCommon Terminology Criteria for Adverse Events(以下、CTCAE)だけではなく、PRO-CTCAEを用いて、がん化学療法施行日の医師診察前に、患者から自発報告によるCIPN評価の聞き取りを行なっている。これまで、CIPNに対するミロガバリンの効果について、PRO-CTCAEを用い患者の主観性によって評価した報告はない。今回、OX、PTX、DOCによって発現したCIPNに対するミロガバリンの効果について、PRO-CTCAEによる評価を行った。

## 第 2 節 方法

### 2-1 対象患者

2019 年 9 月～2021 年 7 月に JR 札幌病院外科において、OX、PTX、DOC を含むレジメンを使用した大腸がん、胃がん、乳がん患者を対象とした。末梢神経障害をきたす可能性のある糖尿病の合併症、OX の投与歴のある患者、治療開始前からミロガバリンまたは類似薬であるプレガバリンを投与していた患者は除外した (Fig. 1)。

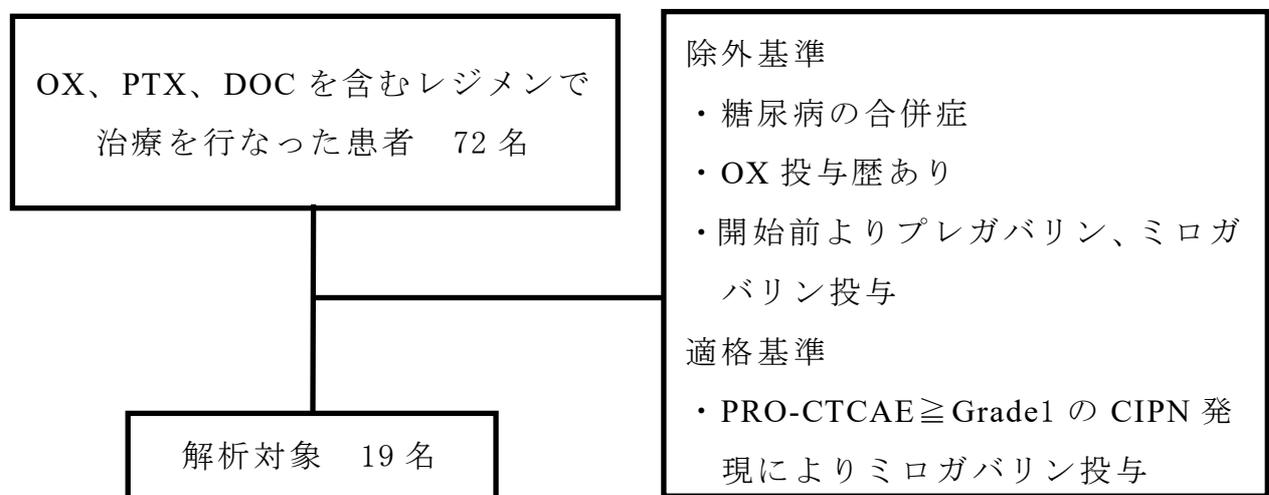


Fig. 1 患者の組入れ

## 2-2 PRO-CTCAE シート

PRO-CTCAE シートは、National Cancer Institute (NCI) から公開されている PRO-CTCAE の日本語版<sup>5)</sup>を元に、当院外科の登録レジメンで発現する可能性のある有害事象として食欲不振、吐き気、嘔吐、口の中や喉の痛み、口の中の乾き、味覚障害、下痢、便秘、脱毛、手足症候群、末梢神経障害、発疹、皮膚の痒み、肌の乾燥、倦怠感、むくみ、高血圧の17項目を抽出し作成した (Fig. 2)。有害事象の発現状況について、医師の診察前に PRO-CTCAE シートを使用し、患者からの自発報告で聴取を行った。

		レジメン名																																																																																																																																																						
<b>PRO-CTCAE シート</b>																																																																																																																																																								
外科化学療法を受ける患者様 ID: _____ 氏名: _____																																																																																																																																																								
記載日時: _____ / _____ / _____ 確認者サイン _____																																																																																																																																																								
<p>該当するものに○をつけてください。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="5"><b>食欲不振：この7日間で、食欲不振が一番ひどい時でどの程度でしたか？</b></td> </tr> <tr> <td>0. そういことはなかった</td> <td>1. 軽症</td> <td>2. 中等度</td> <td>3. 高度</td> <td>4. 極めて高度</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>吐き気：この7日間で吐き気はありましたか？</b></td> </tr> <tr> <td>0. なかった</td> <td>1. ほとんどなかった</td> <td>2. 時々</td> <td>3. 頻繁に</td> <td>4. ほとんどいつも</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>嘔吐：この7日間に、嘔吐はありましたか？</b></td> </tr> <tr> <td>0. なかった</td> <td>1. ほとんどなかった</td> <td>2. 時々</td> <td>3. 頻繁に</td> <td>4. ほとんどいつも</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>口の中や喉の痛み</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>この7日間で、口の中や喉の痛みが一番ひどい中でどの程度でしたか？</b></td> </tr> <tr> <td>0. そういことはなかった</td> <td>1. 軽度</td> <td>2. 中等度</td> <td>3. 高度</td> <td>4. 極めて高度</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>この7日間に、口の中や喉の痛みはどの程度、普段の生活の妨げになりましたか？</b></td> </tr> <tr> <td>0. 全然ならなかった</td> <td>1. 少し</td> <td>2. ある程度</td> <td>3. かなり</td> <td>4. ものすごく</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>口の中の乾き</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>この7日間で、口の中の乾きが一番ひどい時でどの程度でしたか？</b></td> </tr> <tr> <td>0. そういことはなかった</td> <td>1. 軽度</td> <td>2. 中等度</td> <td>3. 高度</td> <td>4. 極めて高度</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>食べ物や飲み物の味がわからない(または味が変わった)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>この7日間で、食べ物や飲み物の味がわからない(または味が変わった)ということは一番ひどい時でどの程度でしたか？</b></td> </tr> <tr> <td>0. そういことはなかった</td> <td>1. 軽症</td> <td>2. 中等度</td> <td>3. 高度</td> <td>4. 極めて高度</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>下痢(緩い便や水っぽい便)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>この7日間で、下痢をすること(緩い便や水っぽい便)がありましたか？</b></td> </tr> <tr> <td>0. なかった</td> <td>1. ほとんどなかった</td> <td>2. 時々</td> <td>3. 頻繁に</td> <td>4. ほとんどいつも</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>便秘：この7日間で、便秘が一番ひどい時でどの程度でしたか？</b></td> </tr> <tr> <td>0. そういことはなかった</td> <td>1. 軽度</td> <td>2. 中等度</td> <td>3. 高度</td> <td>4. 極めて高度</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>毛髪が抜ける：この7日間で、普段より毛髪が抜けましたか？</b></td> </tr> <tr> <td>0. いいえ</td> <td>1. 少し</td> <td>2. ある程度</td> <td>3. かなり</td> <td>4. ものすごく</td> </tr> </table>			<b>食欲不振：この7日間で、食欲不振が一番ひどい時でどの程度でしたか？</b>					0. そういことはなかった	1. 軽症	2. 中等度	3. 高度	4. 極めて高度	<b>吐き気：この7日間で吐き気はありましたか？</b>					0. なかった	1. ほとんどなかった	2. 時々	3. 頻繁に	4. ほとんどいつも	<b>嘔吐：この7日間に、嘔吐はありましたか？</b>					0. なかった	1. ほとんどなかった	2. 時々	3. 頻繁に	4. ほとんどいつも	<b>口の中や喉の痛み</b>					<b>この7日間で、口の中や喉の痛みが一番ひどい中でどの程度でしたか？</b>					0. そういことはなかった	1. 軽度	2. 中等度	3. 高度	4. 極めて高度	<b>この7日間に、口の中や喉の痛みはどの程度、普段の生活の妨げになりましたか？</b>					0. 全然ならなかった	1. 少し	2. ある程度	3. かなり	4. ものすごく	<b>口の中の乾き</b>					<b>この7日間で、口の中の乾きが一番ひどい時でどの程度でしたか？</b>					0. そういことはなかった	1. 軽度	2. 中等度	3. 高度	4. 極めて高度	<b>食べ物や飲み物の味がわからない(または味が変わった)</b>					<b>この7日間で、食べ物や飲み物の味がわからない(または味が変わった)ということは一番ひどい時でどの程度でしたか？</b>					0. そういことはなかった	1. 軽症	2. 中等度	3. 高度	4. 極めて高度	<b>下痢(緩い便や水っぽい便)</b>					<b>この7日間で、下痢をすること(緩い便や水っぽい便)がありましたか？</b>					0. なかった	1. ほとんどなかった	2. 時々	3. 頻繁に	4. ほとんどいつも	<b>便秘：この7日間で、便秘が一番ひどい時でどの程度でしたか？</b>					0. そういことはなかった	1. 軽度	2. 中等度	3. 高度	4. 極めて高度	<b>毛髪が抜ける：この7日間で、普段より毛髪が抜けましたか？</b>					0. いいえ	1. 少し	2. ある程度	3. かなり	4. ものすごく																														
<b>食欲不振：この7日間で、食欲不振が一番ひどい時でどの程度でしたか？</b>																																																																																																																																																								
0. そういことはなかった	1. 軽症	2. 中等度	3. 高度	4. 極めて高度																																																																																																																																																				
<b>吐き気：この7日間で吐き気はありましたか？</b>																																																																																																																																																								
0. なかった	1. ほとんどなかった	2. 時々	3. 頻繁に	4. ほとんどいつも																																																																																																																																																				
<b>嘔吐：この7日間に、嘔吐はありましたか？</b>																																																																																																																																																								
0. なかった	1. ほとんどなかった	2. 時々	3. 頻繁に	4. ほとんどいつも																																																																																																																																																				
<b>口の中や喉の痛み</b>																																																																																																																																																								
<b>この7日間で、口の中や喉の痛みが一番ひどい中でどの程度でしたか？</b>																																																																																																																																																								
0. そういことはなかった	1. 軽度	2. 中等度	3. 高度	4. 極めて高度																																																																																																																																																				
<b>この7日間に、口の中や喉の痛みはどの程度、普段の生活の妨げになりましたか？</b>																																																																																																																																																								
0. 全然ならなかった	1. 少し	2. ある程度	3. かなり	4. ものすごく																																																																																																																																																				
<b>口の中の乾き</b>																																																																																																																																																								
<b>この7日間で、口の中の乾きが一番ひどい時でどの程度でしたか？</b>																																																																																																																																																								
0. そういことはなかった	1. 軽度	2. 中等度	3. 高度	4. 極めて高度																																																																																																																																																				
<b>食べ物や飲み物の味がわからない(または味が変わった)</b>																																																																																																																																																								
<b>この7日間で、食べ物や飲み物の味がわからない(または味が変わった)ということは一番ひどい時でどの程度でしたか？</b>																																																																																																																																																								
0. そういことはなかった	1. 軽症	2. 中等度	3. 高度	4. 極めて高度																																																																																																																																																				
<b>下痢(緩い便や水っぽい便)</b>																																																																																																																																																								
<b>この7日間で、下痢をすること(緩い便や水っぽい便)がありましたか？</b>																																																																																																																																																								
0. なかった	1. ほとんどなかった	2. 時々	3. 頻繁に	4. ほとんどいつも																																																																																																																																																				
<b>便秘：この7日間で、便秘が一番ひどい時でどの程度でしたか？</b>																																																																																																																																																								
0. そういことはなかった	1. 軽度	2. 中等度	3. 高度	4. 極めて高度																																																																																																																																																				
<b>毛髪が抜ける：この7日間で、普段より毛髪が抜けましたか？</b>																																																																																																																																																								
0. いいえ	1. 少し	2. ある程度	3. かなり	4. ものすごく																																																																																																																																																				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="5"><b>手足症候群(手足にできる皮疹で、ひび割れ、皮がむける、赤くなる、痛みなどの症状)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>この7日間で、手足症候群(手足にできる皮疹で、ひび割れ、皮がむける、赤くなる、痛みなどの症状)が一番ひどい時でどの程度でしたか？</b></td> </tr> <tr> <td>0. そういことはなかった</td> <td>1. 軽度</td> <td>2. 中等度</td> <td>3. 高度</td> <td>4. 極めて高度</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>手足の痺れやピリピリ感</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>この7日間で、手足の痺れやピリピリ感が一番ひどい時でどの程度でしたか？</b></td> </tr> <tr> <td>0. そういことはなかった</td> <td>1. 軽度</td> <td>2. 中等度</td> <td>3. 高度</td> <td>4. 極めて高度</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>発疹：この7日間で、肌に発疹ができましたか？</b></td> </tr> <tr> <td>0. はい</td> <td>1. いいえ</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>皮膚の痒み：この7日間で、皮膚の痒みが一番ひどかった時でどの程度でしたか？</b></td> </tr> <tr> <td>0. そういことはなかった</td> <td>1. 軽度</td> <td>2. 中等度</td> <td>3. 高度</td> <td>4. 極めて高度</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>肌の乾燥：この7日間で、肌の乾燥が一番ひどい時でどの程度でしたか？</b></td> </tr> <tr> <td>0. そういことはなかった</td> <td>1. 軽度</td> <td>2. 中等度</td> <td>3. 高度</td> <td>4. 極めて高度</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>疲れ、だるさ、活力低下</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>この7日間で、疲れ、だるさ、活力低下が一番ひどい時でどの程度でしたか？</b></td> </tr> <tr> <td>0. そういことはなかった</td> <td>1. 軽度</td> <td>2. 中等度</td> <td>3. 高度</td> <td>4. 極めて高度</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>この7日間に、疲れ、だるさ、活力低下はどの程度、普段の生活の妨げになりましたか？</b></td> </tr> <tr> <td>0. 全然ならなかった</td> <td>1. 少し</td> <td>2. ある程度</td> <td>3. かなり</td> <td>4. ものすごく</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>腕や脚のむくみ</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>この7日間に、腕や脚がむくみましたか？</b></td> </tr> <tr> <td>0. むくみはなかった</td> <td>1. ほとんどなかった</td> <td>2. 時々</td> <td>3. 頻繁に</td> <td>4. ほとんどいつも</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>この7日間で、腕や脚のむくみが一番ひどい時でどの程度でしたか？</b></td> </tr> <tr> <td>0. そういことはなかった</td> <td>1. 軽度</td> <td>2. 中等度</td> <td>3. 高度</td> <td>4. 極めて高度</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>この7日間に、腕や脚のむくみはどの程度、普段の生活の妨げになりましたか？</b></td> </tr> <tr> <td>0. 全然ならなかった</td> <td>1. 少し</td> <td>2. ある程度</td> <td>3. かなり</td> <td>4. ものすごく</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>高血圧</b></td> </tr> <tr> <td>0.</td> <td>1.</td> <td>2.</td> <td colspan="2">3.</td> </tr> <tr> <td>血圧が140以下。</td> <td>いつもより高くなってきた。</td> <td>140~159/90~99の範囲で24時間以上持続して経過している</td> <td colspan="2">160以上/100以上である。</td> </tr> <tr> <td colspan="5">未測定である。</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;"><b>その他 気になること</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="height: 20px;"></td> </tr> </table>			<b>手足症候群(手足にできる皮疹で、ひび割れ、皮がむける、赤くなる、痛みなどの症状)</b>					<b>この7日間で、手足症候群(手足にできる皮疹で、ひび割れ、皮がむける、赤くなる、痛みなどの症状)が一番ひどい時でどの程度でしたか？</b>					0. そういことはなかった	1. 軽度	2. 中等度	3. 高度	4. 極めて高度	<b>手足の痺れやピリピリ感</b>					<b>この7日間で、手足の痺れやピリピリ感が一番ひどい時でどの程度でしたか？</b>					0. そういことはなかった	1. 軽度	2. 中等度	3. 高度	4. 極めて高度	<b>発疹：この7日間で、肌に発疹ができましたか？</b>					0. はい	1. いいえ				<b>皮膚の痒み：この7日間で、皮膚の痒みが一番ひどかった時でどの程度でしたか？</b>					0. そういことはなかった	1. 軽度	2. 中等度	3. 高度	4. 極めて高度	<b>肌の乾燥：この7日間で、肌の乾燥が一番ひどい時でどの程度でしたか？</b>					0. そういことはなかった	1. 軽度	2. 中等度	3. 高度	4. 極めて高度	<b>疲れ、だるさ、活力低下</b>					<b>この7日間で、疲れ、だるさ、活力低下が一番ひどい時でどの程度でしたか？</b>					0. そういことはなかった	1. 軽度	2. 中等度	3. 高度	4. 極めて高度	<b>この7日間に、疲れ、だるさ、活力低下はどの程度、普段の生活の妨げになりましたか？</b>					0. 全然ならなかった	1. 少し	2. ある程度	3. かなり	4. ものすごく	<b>腕や脚のむくみ</b>					<b>この7日間に、腕や脚がむくみましたか？</b>					0. むくみはなかった	1. ほとんどなかった	2. 時々	3. 頻繁に	4. ほとんどいつも	<b>この7日間で、腕や脚のむくみが一番ひどい時でどの程度でしたか？</b>					0. そういことはなかった	1. 軽度	2. 中等度	3. 高度	4. 極めて高度	<b>この7日間に、腕や脚のむくみはどの程度、普段の生活の妨げになりましたか？</b>					0. 全然ならなかった	1. 少し	2. ある程度	3. かなり	4. ものすごく	<b>高血圧</b>					0.	1.	2.	3.		血圧が140以下。	いつもより高くなってきた。	140~159/90~99の範囲で24時間以上持続して経過している	160以上/100以上である。		未測定である。					<b>その他 気になること</b>									
<b>手足症候群(手足にできる皮疹で、ひび割れ、皮がむける、赤くなる、痛みなどの症状)</b>																																																																																																																																																								
<b>この7日間で、手足症候群(手足にできる皮疹で、ひび割れ、皮がむける、赤くなる、痛みなどの症状)が一番ひどい時でどの程度でしたか？</b>																																																																																																																																																								
0. そういことはなかった	1. 軽度	2. 中等度	3. 高度	4. 極めて高度																																																																																																																																																				
<b>手足の痺れやピリピリ感</b>																																																																																																																																																								
<b>この7日間で、手足の痺れやピリピリ感が一番ひどい時でどの程度でしたか？</b>																																																																																																																																																								
0. そういことはなかった	1. 軽度	2. 中等度	3. 高度	4. 極めて高度																																																																																																																																																				
<b>発疹：この7日間で、肌に発疹ができましたか？</b>																																																																																																																																																								
0. はい	1. いいえ																																																																																																																																																							
<b>皮膚の痒み：この7日間で、皮膚の痒みが一番ひどかった時でどの程度でしたか？</b>																																																																																																																																																								
0. そういことはなかった	1. 軽度	2. 中等度	3. 高度	4. 極めて高度																																																																																																																																																				
<b>肌の乾燥：この7日間で、肌の乾燥が一番ひどい時でどの程度でしたか？</b>																																																																																																																																																								
0. そういことはなかった	1. 軽度	2. 中等度	3. 高度	4. 極めて高度																																																																																																																																																				
<b>疲れ、だるさ、活力低下</b>																																																																																																																																																								
<b>この7日間で、疲れ、だるさ、活力低下が一番ひどい時でどの程度でしたか？</b>																																																																																																																																																								
0. そういことはなかった	1. 軽度	2. 中等度	3. 高度	4. 極めて高度																																																																																																																																																				
<b>この7日間に、疲れ、だるさ、活力低下はどの程度、普段の生活の妨げになりましたか？</b>																																																																																																																																																								
0. 全然ならなかった	1. 少し	2. ある程度	3. かなり	4. ものすごく																																																																																																																																																				
<b>腕や脚のむくみ</b>																																																																																																																																																								
<b>この7日間に、腕や脚がむくみましたか？</b>																																																																																																																																																								
0. むくみはなかった	1. ほとんどなかった	2. 時々	3. 頻繁に	4. ほとんどいつも																																																																																																																																																				
<b>この7日間で、腕や脚のむくみが一番ひどい時でどの程度でしたか？</b>																																																																																																																																																								
0. そういことはなかった	1. 軽度	2. 中等度	3. 高度	4. 極めて高度																																																																																																																																																				
<b>この7日間に、腕や脚のむくみはどの程度、普段の生活の妨げになりましたか？</b>																																																																																																																																																								
0. 全然ならなかった	1. 少し	2. ある程度	3. かなり	4. ものすごく																																																																																																																																																				
<b>高血圧</b>																																																																																																																																																								
0.	1.	2.	3.																																																																																																																																																					
血圧が140以下。	いつもより高くなってきた。	140~159/90~99の範囲で24時間以上持続して経過している	160以上/100以上である。																																																																																																																																																					
未測定である。																																																																																																																																																								
<b>その他 気になること</b>																																																																																																																																																								

Fig. 2 PRO-CTCAE シート

### 2-3 調査方法

治療開始後、Grade1以上のCIPN発現によりミロガバリンの投与を開始した患者の、PRO-CTCAEシートの「末梢神経障害」の項目におけるミロガバリン投与前と投与後のGrade変化について、電子カルテを用いて後方視的に調査した。

### 2-4 統計解析

ミロガバリン投与前と投与後のCIPNのGradeを関連のある2群とし、順序データの有意性をウィルコクソンの符号付順位和検定を用い、 $p < 0.05$ の場合、統計学的に有意差ありとした。統計解析には、4Steps エクセル統計((有)オーエムエス出版、東京)を用いた。

### 2-5 倫理的配慮

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、JR札幌病院の倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号：2021-5)。

### 第3節 結果

#### 3-1 患者背景

調査期間中に、当院外科で OX、PTX、DOC を含むレジメンで治療を行なった患者の総数 72 名のうち、PRO-CTCAE で Grade1 以上の CIPN の訴えがありミロガバリンの投与をおこなった患者は 19 名(男性 9 名、女性 10 名)であった。年齢の中央値は 67 歳、クレアチニンクリアランス値(以下、Ccr)の中央値は 78.9 mL/min であった。対象疾患別では大腸がんが最も多く、レジメン別では大腸がん術後補助化学療法である CAPOX 療法が最も多かった(Table1)。

Table1. 患者背景

調査項目	(N=19)
年齢中央値(歳)	67(29-87)
性別(男性/女性)	9/10
Ccr中央値(mL/min)	78.9(40.0-162.8)
対象疾患	
大腸がん	15
乳がん	3
胃がん	1
治療レジメン名	
CAPOX	5
CAPOX+BEV	1
mFOLFOX6+BEV	4
mFOLFOX6+PANI	2
mFOLFOX6	1
mFOLFOXIRI+BEV	2
wPTX+BEV	2
RAM+PTX	1
DOC	1

### 3-2 ミロガバリンの投与量と Grade 推移

CIPN の PRO-CTCAE による Grade 変化とミロガバリンの投与量について示す。ミロガバリン投与による CIPN の Grade 変化は、Grade3 から Grade1 が 1 名、Grade2 から Grade1 が 6 名、Grade2 から Grade0 が 1 名、Grade1 から Grade0 が 4 名、Grade に変化がみられなかった患者が 7 名であった。ミロガバリンの投与量は、10 mg/day の患者が 8 名、10 mg/day で開始し 20 mg/day へ増量した患者が 6 名、10 mg/day で開始し 30 mg/day へ増量した患者が 5 名であった。ミロガバリンは、初期用量、有効用量ともに腎機能障害の程度による調節が添付文書に規定されている<sup>6)</sup>。症例 1 は Ccr が 40 mL/min、症例 17 は 48.7 mL/min と、腎機能障害の程度が中等度に分類されていたが、症例 1 においては 10 mg/day で開始し 20 mg/day へ増量、症例 17 においては 10 mg/day で開始し 30 mg/day へ増量されていたが、投与継続が可能であった (Table2)。

Table2. ミロガバリン投与量と CIPN Grade

症例 番号	性別	年齢 (歳)	Ccr (mL/min)	治療レジメン	ミロガバリン投与量 (mg/day)	CIPN Grade	
						投与前	投与後
1	男	73	40.0	mFOLFOX6+PANI	10→20	2	0
2	男	71	59.5	CAPOX+BEV	10	1	0
3	男	68	78.9	mFOLFOX6+BEV	10	2	1
4	女	61	105.4	CAPOX	10	2	2
5	男	68	63.9	CAPOX	10→30	1	0
6	女	67	98.5	CAPOX	10→20	2	1
7	男	58	103.7	mFOLFOX6+PANI	10	2	2
8	女	29	147.7	mFOLFOX6+BEV	10→20	2	1
9	男	69	66.1	mFOLFOX6+BEV	10→30	2	2
10	男	67	68.2	CAPOX	10→20	1	0
11	女	49	66.4	mFOLFOX6	10→20	3	1
12	男	65	85.2	mFOLFOXIRI+BEV	10→20	2	2
13	男	65	68.3	mFOLFOXIRI+BEV	10	1	1
14	女	58	103.1	mFOLFOX6+BEV	10→30	2	1
15	女	87	44.1	CAPOX	10	1	0
16	女	55	162.8	DOC	10	1	1
17	女	74	48.7	RAM+PTX	10→30	2	1
18	女	56	115.2	wPTX+BEV	10→30	2	1
19	女	73	83.4	wPTX+BEV	10	4	4

### 3-3 治療効果

ミロガバリンが処方された 19 名のうち 12 名に CIPN の改善がみられた ( $p < 0.05$ )。この 12 名においては、初期投与量で 3 名、1 段階増量で 5 名、2 段階増量で 4 名に CIPN の改善がみられた。その一方で 2 名の症例においては、ミロガバリンの投与量を増量したが、CIPN の Grade 推移に変化がなく改善がみられなかった。有害事象により、ミロガバリンの投与が中止となった症例はなかった。

OX を含むレジメンを施行した患者群 15 名のミロガバリンの投与前と投与後における CIPN の Grade 推移を Fig. 3 に示す。ミロガバリンの投与前の Grade の平均値は 1.73 で、投与後では 0.93 であった ( $p < 0.05$ )。

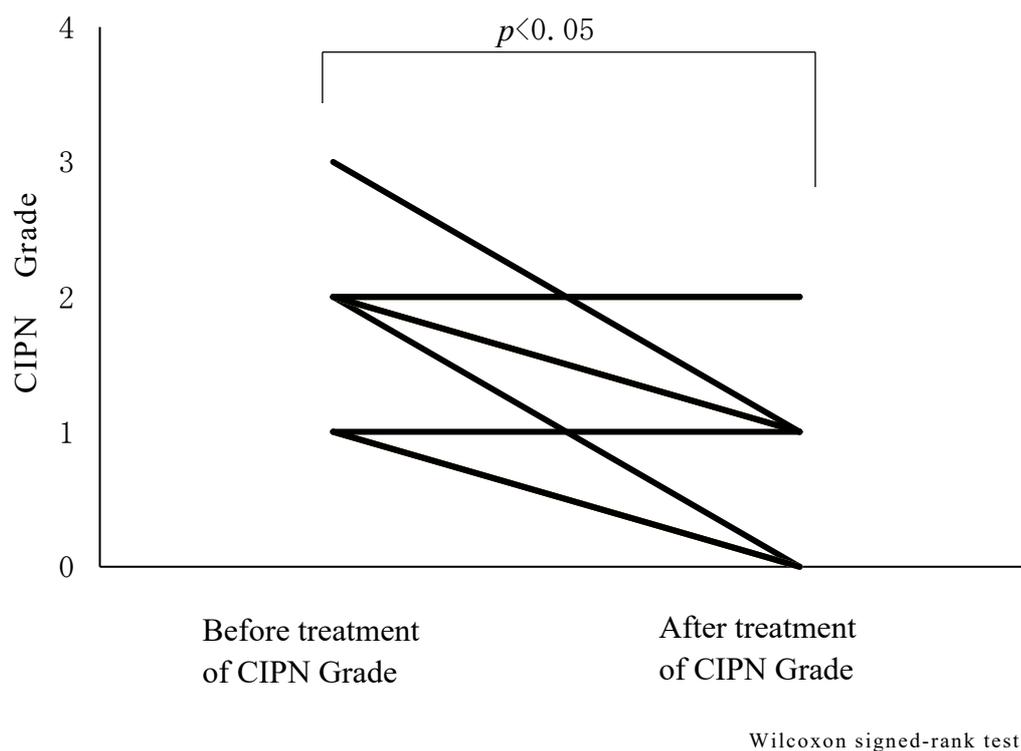


Fig. 3 OX レジメン群におけるミロガバリン投与前後の CIPN の Grade 推移

#### 第 4 節 考察

CIPN は、しびれや感覚麻痺、痛みなどといった感覚障害により、患者の QOL を著しく低下させる。また、抗がん薬の減量または休薬や中止といった治療の継続性にも影響を与えるが、その症状マネジメントに難渋するケースが多い。本研究において、CIPN を発現した患者 19 名のうち 12 名において、ミロガバリンの投与によって、統計学的に有意差をもって CIPN の改善がみられた (63.2%)。Sugimoto らの研究<sup>7)</sup>によると、FOLFIRINOX 療法または GnP 療法において、CIPN のミロガバリンの改善率は、2 週目で 84.6%、4 週目で 92.3% であった。主な評価となったのは GnP 療法であり、主たる CIPN 評価対象となる薬剤は PTX である。本研究では、CAPOX 療法が主な治療法で投与開始後 3 週目の評価であり、かつ OX が主たる CIPN の評価対象であることから、有効率の評価が異なると思われる。CIPN の発生機序として、OX は脱離したオキサレート基が、電位依存性 Na<sup>+</sup>チャネルに作用して、神経細胞の興奮性増加させることにより急性神経障害を引き起こす一方、後根神経節細胞に OX が蓄積することによって慢性的な神経障害を引き起こすとされている<sup>8)</sup>。また、PTX や DOC などのタキサン系薬剤は、軸索に障害を引き起こし、二次的に髄鞘に障害が起こるが比較的障害が回復しやすいとされている<sup>8)</sup>。OX による CIPN の改善がみられなかった症例においては、タキサン系薬剤と比較して神経障害の回復に時間を必要とすることが要因の一つであると考えられる<sup>8)</sup>。タキサン系薬剤を含むレジメンで治療した患者において有意差は認められなかったが、症例数が 4 例であることから症例数を増やした検討が必要と考える。

CIPN の改善の評価に Sugimoto らは、CTCAE を用いている<sup>7)</sup>。CTCAE での評価では、患者の身の回りの日常活動の制限を受ける範囲について聴取しその程度をグレード分類するものであり、聴取した評価が医療従事者による解釈により変動する可能性があるため、患者本人の訴えが十分に反映されずに、過小評価してしまう可能性があるとの指摘<sup>9)</sup>がある。本研究において評価には PRO-CTCAE を用いているが、「手や足の痺れやピリピリ感が一番ひどい時ほどの程度でしたか」との問いに、軽度・中等度・高度と答える形式<sup>10)</sup>となっていることから、患者が症状の訴えを表出しやすく、医療者も症状を確認しやすい表現となっている。CIPN に対する評価方法には、さまざまな報告があ

り、デュロキセチンの報告では、視覚的評価スケール(VAS)とCTCAEによる評価が実施されているが、VASでは63.3%であったのがCTCAE3.0では、半分弱で評価方法によって結果が異なることが報告されている<sup>11)</sup>。石川らは、ミロガバリンの有効性評価をNRSで評価し、タキサン系、プラチナ系でNRSの中央値が6→2に改善されている<sup>12)</sup>。本研究においては、ミロガバリン投与前のGradeの平均値は、1.73で、投与後は0.93と有意に減少していた( $p < 0.05$ )。PRO-CTCAEを用いてCIPNを評価することは、有効であると考えられる<sup>13)</sup>。実臨床において、有害事象の管理を行う場合、CIPNだけを別な評価方法で行うことは、効率的でないことからPRO-CTCAEを用いることは有効であると考えられる。しかしCIPNの臨床試験での主観的な評価方法は、様々であり統一されていないことから<sup>14)</sup>、さらなる検討が必要である。

類薬であるプレガバリンのCIPNに対する効果は、ミロガバリンと同様に改善を示すが、有害事象においては、有意差は認められなかったもののミロガバリンと比較し、プレガバリンの方が多く認められたとの報告がある<sup>7)</sup>。ミロガバリンの5%以上に認められた有害事象として、傾眠、不動性めまい、浮腫が報告されている<sup>6)</sup>。本研究においては、傾眠が19名中2名(11%)、不動性めまいは1名(5%)、浮腫は2名(11%)あり、有害事象が悪化し投与中止となった症例はいなかった。一方で、主治医の裁量で推奨投与量を超えた患者が2名いたが、投与開始後、継続的に観察することで投与が可能であった。このことから、ミロガバリンの適正使用に、薬剤師が腎機能などに薬学的に関与することは重要であると考えられる。

本研究の限界として、単一施設・単科での研究のため、19例と少数での後方視的調査であることがあげられる。今後は、さらに多くの症例による検討が必要である。

## 第 5 節 小括

本研究の結果より、ミロガバリンは、OX を含むレジメンで治療した患者における CIPN に対し安全で有効な支持療法薬になりうると考える。CIPN の改善の評価には、VAS や NRS などを用いた研究もあるが、実臨床において、有害事象の管理を行う場合、CIPN だけを別な評価方法で行うことは効率的でないことから、患者が症状の訴えを表出しやすく、医療者も症状を確認しやすい表現である PRO-CTCAE を用いることは有効な方法であると考えられる。

## 第 2 章 大腸がん患者における術前 Geriatric Nutritional Risk Index と術後補助化学療法における有害事象発現と治療期間の関連性について

### 第 1 節 目的

日本における 2019 年のがん罹患数の第 1 位は、大腸がんである。2021 年のがん死亡数においては、大腸がんは第 2 位で、特に女性においては第 1 位となっている<sup>15)</sup>。大腸がんは、手術後に再発を抑制するために術後補助化学療法が施行され、OX をキードラッグとした、CAPOX 療法が施行されるようになった<sup>16)</sup>。近年、胃がん患者において術前栄養状態が予後と関連することが報告されている<sup>17)</sup>。また、がん化学療法開始前の体重減少は生存期間中央値の低下と関連し、治療前・治療中の栄養状態が、治療に対する抵抗性や有害事象の発生率、さらに腫瘍学的な予後に関連することが報告されている<sup>18)19)</sup>。そのため、術後補助化学療法においても栄養状態を評価することは、化学療法の安全性・継続性が確保され、がん患者の QOL および予後改善につながることを期待される。GNRI は、Bouillanne ら<sup>20)</sup>によって報告された栄養指標であり、がん患者の予後予測因子となることが数多く報告されている<sup>21)22)</sup>。高齢者の栄養状態は、血清アルブミン値(以下、Alb 値)などの血液検査所見と、骨格筋量や体脂肪量の指標となる身体計測指標を組み合わせる必要がある。GNRI は、がん領域において手術後<sup>18)</sup>、化学療法、化学放射線療法の成績にも影響を与えられている。大腸がん領域においては、術前の GNRI と術後合併症および予後と関連について検討され、術前の GNRI が低いと術後合併症の増加および予後不良と報告されている<sup>23)24)</sup>。しかし、これまでに大腸がんの術後補助化学療法において、GNRI を指標とする有害事象発現と治療期間の関連性について検討した報告はない。本研究では、大腸がんの術後補助化学療法である CAPOX 療法を施行した患者における手術前の GNRI と、有害事象発現と治療期間の関連性について調査を実施した。

## 第 2 節 方法

### 2-1 対象患者

2019 年 9 月から 2022 年 4 月の期間で、大腸がん術後補助化学療法である CAPOX 療法を 8 コース施行した患者 72 名のうち、2 コース以上の休薬があった 13 名を除いた 59 名を対象とした。

### 2-2 調査方法

調査項目は、患者の性別、年齢、Performance Status(以下、PS)、身長、体重、体表面積(以下、BSA)、Body Mass Index(以下、BMI)、血清クレアチン値(以下、Scr)、Ccr、体表面積で補正された eGFR/1.73 m<sup>2</sup>、体表面積未補正 eGFR、術前の血清 Alb 値と GNRI、OX 投与量、投与前直近の白血球数、好中球数、ヘモグロビン値、血小板数、有害事象は、血液毒性、悪心、嘔吐、便秘、下痢、CIPN、全身倦怠感、手足症候群(以下、HFS)である。PS の評価は Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) による評価尺度<sup>25)</sup>を用いた。有害事象は、CTCAE ver5.0 で評価した。血液毒性の発現は、治療期間中の最低値とした。BMI、GNRI は、以下の式より算出した。

$$\text{BMI}=\text{体重 kg}\div(\text{身長 m})^2$$

$$\text{GNRI}=14.89\times\text{Alb 値 (g/dL)}+41.7\times\text{BMI}/22$$

調査期間は、CAPOX 療法開始日から治療終了日までの期間とした。これらを、電子カルテの医師、看護師、薬剤師の記録をもとに後方視的に調査した。

### 2-3 統計解析

患者を、高 GNRI 群と低 GNRI 群の 2 群に分け、患者背景、血液毒性の最低値、有害事象の Grade について、量的データの比較については、状況に応じて Student's t test、Mann-Whitney's U test、Welch's t test を、質的データの比較については Chi-square for independence test、Fisher's exact probability test を用い、 $p<0.05$  の場合、統計学的に有意差ありとした。治療期間は、Kaplan-Meier 法を用いて解析し、その差は Logranktest 検定で評価した。さらに、因子間の交絡因子を排除するために、単変量解析で有意差を示した因子について、Cox 比例ハザードモデルによる解析でハザード比と 95%信頼区間を求め、治療期間

に対する因子を検討した。いずれも有意水準は 5%未満とした。連続変数の因子については、Receiver Operatorating Characteristics(ROC)曲線から算出したカットオフ値を用いた。統計解析にはエクセル統計 ver.4.04 ((株) 社会情報サービス、東京) を用いた。

#### 2-4 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、北海道科学大学倫理委員会の承認を得て実施した。(承認番号第 22-11 号)

### 第3節 結果

#### 3-1 患者背景

GNRI の ROC 曲線下面積は 0.5908 であり、カットオフ値は 100.9 であった。このカットオフ値をもとに、High GNRI 群 25 例、Low GNRI 群 34 例の 2 群に分類した。性別は、男性が 40 名、女性が 19 名であり、男性の方が多かった ( $p=0.03$ )。年齢の平均値は、High GNRI 群  $61.6 \pm 9.0$  歳、Low GNRI 群  $62.6 \pm 11.9$  歳であった。PS は、0 と 1 の患者のみであった。体重の平均値は、High GNRI 群  $64.4 \pm 9.9$  kg、Low GNRI 群  $57.7 \pm 7.2$  kg であった。BMI、術前 Alb 値は Low GNRI 群の方が、有意に低かった ( $p < 0.05$ )。腎機能関連の検査値においては、Scr、eGFR に差はみられなかった。eGFR/ $1.73\text{m}^2$  においては、Low GNRI 群の方が有意に高かった ( $p < 0.05$ ) (Table 3)。

Table 3. Characteristics of the Study Population

	High GNRI group( $\geq 100.9$ ) (N=25)	Low GNRI group( $< 100.9$ ) (N=34)	p-Value
Sex (male/female)	13/12	27/7	0.03 <sup>d</sup>
ECOG PS (0/1)	17/8	29/5	0.11 <sup>d</sup>
Age (years)	$61.6 \pm 9.0$	$62.6 \pm 11.9$	0.71 <sup>a)</sup>
Height (m)	$1.61 \pm 0.09$	$1.64 \pm 0.08$	0.11 <sup>a)</sup>
Body weight (kg)	$64.4 \pm 9.9$	$57.7 \pm 7.2$	$< 0.05$ <sup>a)</sup>
Body surface area ( $\text{m}^2$ )	$1.65 \pm 0.15$	$1.59 \pm 0.13$	0.11 <sup>a)</sup>
Body mass index ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$25.0 \pm 4.2$	$21.4 \pm 2.2$	$< 0.05$ <sup>a)</sup>
Scr (mg/dl)	$0.73 \pm 0.12$	$0.72 \pm 0.17$	0.77 <sup>a)</sup>
eGFR/ $1.73\text{m}^2$ (ml/min)	$74.3 \pm 12.0$	$84.2 \pm 19.6$	$< 0.05$ <sup>c)</sup>
eGFR (ml/min)	$71.0 \pm 13.6$	$77.4 \pm 19.0$	0.15 <sup>a)</sup>
Albumin (g/dl)	$4.1 \pm 0.4$	$3.5 \pm 0.5$	$< 0.05$ <sup>a)</sup>

a) Student's t test b) Mann-Whitney's U test c) Welch's t test d) Chi-square for independence test

### 3-2 有害事象

CAPOX 療法の悪心、嘔吐、便秘、下痢、全身倦怠感、HFS の発現は、いずれにおいても有意差はみられなかった。全 Grade の CIPN においては、Low GNRI 群の方が有意に発現していた ( $p=0.04$ )。白血球減少、好中球減少、ヘモグロビン減少、血小板減少は、いずれにおいても全 grade の発現に有意差はみられなかった。Grade $\geq 2$  の白血球減少において、High GNRI 群と比較し、Low GNRI 群の方が、有意に差がみられた ( $p=0.03$ ) (Table 4、Table 5)。

Table 4. Hematologic toxicity

	High GNRI group (N=25)	Low GNRI group (N=34)	p-Value
Leukopenia			
All grade	12	22	0.20 <sup>d)</sup>
Grade $\geq 2$	3	13	0.03 <sup>d)</sup>
Neutropenia			
All grade	19	26	0.97 <sup>d)</sup>
Grade $\geq 2$	13	19	0.77 <sup>d)</sup>
Decreased hemoglobin			
All grade	17	27	0.32 <sup>d)</sup>
Grade $\geq 2$	3	9	0.17 <sup>d)</sup>
Thrombocytopenia			
All grade	15	19	0.75 <sup>d)</sup>
Grade $\geq 2$	1	5	0.18 <sup>e)</sup>

d) Chi-square for independence test    e) Fisher's exact probability test

Table 5. Non-hematologic toxicity

	High GNRI group (N=25)	Low GNRI group (N=34)	<i>p</i> -Value
Nausea			
All grade	19	23	0.48 <sup>d)</sup>
Grade2≥	5	5	0.42 <sup>e)</sup>
Vomiting			
All grade	3	2	0.35 <sup>e)</sup>
Grade2≥	1	0	0.42 <sup>e)</sup>
Constipation			
All grade	5	7	0.96 <sup>d)</sup>
Grade2≥	1	1	0.67 <sup>e)</sup>
Diarrhea			
All grade	12	12	0.33 <sup>d)</sup>
Grade2≥	1	6	0.11 <sup>e)</sup>
Peripheral neuropathy			
All grade	20	33	0.04 <sup>e)</sup>
Grade2≥	8	10	0.83 <sup>d)</sup>
Fatigue			
All grade	19	22	0.35 <sup>d)</sup>
Grade2≥	2	2	0.57 <sup>e)</sup>
Hand foot syndrome			
All grade	13	20	0.60 <sup>d)</sup>
Grade2≥	1	5	0.18 <sup>e)</sup>

d) Chi-square for independence test    e) Fisher's exact probability test

### 3-3 単変量解析と多変量 Cox 回帰比例ハザード分析

単変量解析、多変量 Cox 回帰比例ハザード分析による、治療期間に影響を及ぼす因子の解析結果を示す。それぞれ ROC 曲線でカットオフ値を設定し、Cox 比例ハザード回帰分析による解析で、ハザード比および 95%信頼区間を求めた。年齢、身長、体重、BSA、Scr、Ccr、eGFR/1.73 m<sup>2</sup>、eGFR、GNRI、OX 初回投与量の ROC 曲線下面積は順に、0.5132、0.6213、0.5339、0.5839、0.5741、0.5667、0.5103、0.5414、0.5908、0.5736 であり、カットオフ値は順に 63 歳、1.62 m、55.9 kg、1.63 kg/m<sup>2</sup>、0.73 g/dL、94.86 mL/min、80.0 mL/min、75.76 mL/min、100.9、190 mg であった。単変量解析および多変量解析をおこなったところ、GNRI(HR:2.43、95%CI:1.16-5.10、*p*=0.0097)に有意差がみられた (Table 6)。

Table 6. Univariate and multivariate analyses using Cox proportional hazards models of time to treatment completion in colorectal cancer patients treated with adjuvant CAPOX

variable		Univariate analysis			Multivariate analysis		
		HR	95%CI	<i>p</i> -Value	HR	95%CI	<i>p</i> -Value
Sex	male vs female	0.43	0.21-0.90	0.02	1.17	0.37-3.68	0.79
Age(years)	≥63 vs < 63	1.21	0.58-2.53	0.62			
ECOG PS	0 vs 1	1.59	0.70-3.59	0.26			
Height(m)	≥1.62 vs < 1.62	0.51	0.25-1.06	0.06	0.92	0.31-2.72	0.88
Body weight(kg)	≥55.9 vs < 55.9	0.50	0.24-1.05	0.06	0.40	0.16-1.02	0.054
Body surface area(kg/m <sup>2</sup> )	≥1.63 vs < 1.63	0.80	0.38-1.65	0.54			
Scr(g/dl)	≥0.73 vs < 0.73	0.81	0.39-1.69	0.57			
Ccr(ml/min)	≥94.86 vs < 94.86	0.54	0.23-1.26	0.15			
eGFR/1.73 m <sup>2</sup> (ml/min)	≥80.0 vs < 80.0	0.91	0.50-2.16	1.04			
eGFR(ml/min)	≥75.76 vs < 75.76	0.83	0.39-1.73	0.61			
GNRI	≥100.9 vs < 100.9	2.43	1.16-5.10	0.016	3.50	1.35-9.03	0.0097
Oxaliplatin initial dose(mg)	≥190 vs < 190	0.51	0.22-1.15	0.097	0.58	0.20-1.70	0.32

### 3-4 治療期間の比較

High GNRI 群と Low GNRI 群で比較すると、8 コース完遂に要する治療期間は、Low GNRI 群の方が有意に長かった ( $p=0.016$ ) (Fig. 4)。

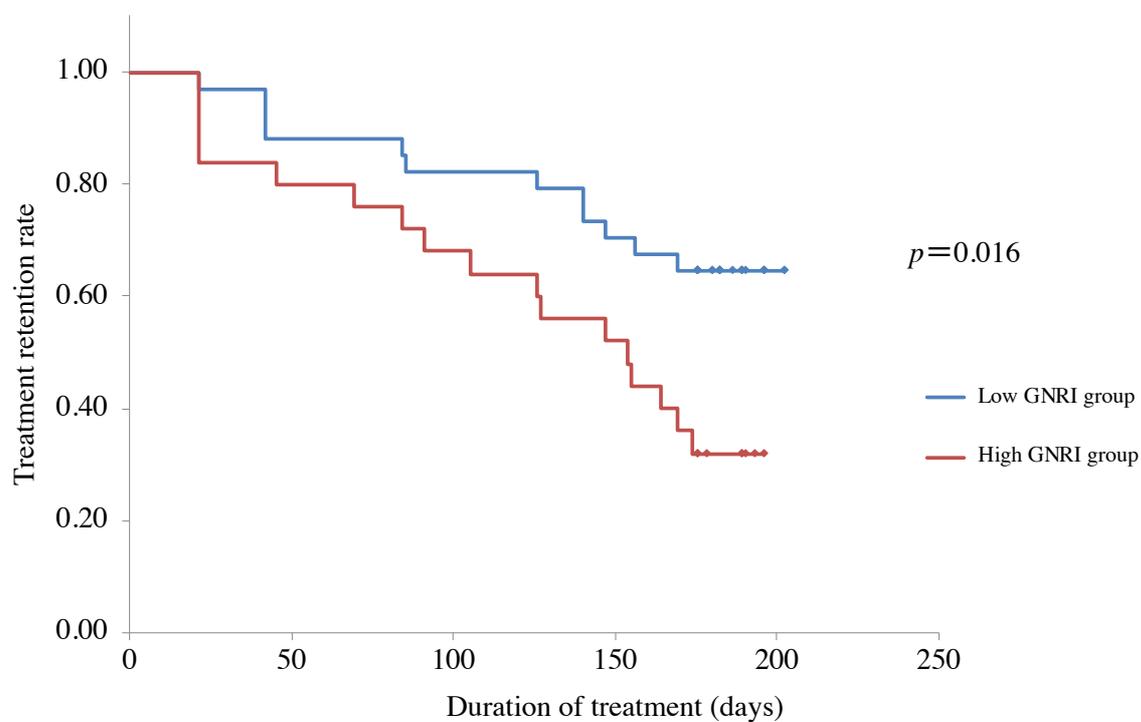


Fig. 4 There were 30 patients who completed treatment. 23 patients were off medication for more than one week, of which 17 patients(74%) were in the Low GNRI group and 6 patients(26%) in the High GNRI group, with a higher proportion in the Low GNRI group

#### 第 4 節 考察

大腸がん患者における術前の GNRI と、術後補助化学療法である CAPOX 療法の有害事象発現と、治療期間の関連性について検討した。GNRI は当初、良性の疾患を対象とし、高齢者を対象として使用されていたが、血清 Alb 値、身長、体重から簡易に算出することから、高齢者だけではなく、若年者にも使用されている<sup>26)</sup>。大腸がん患者は、高齢者だけではなく若年者も含まれており、本研究においても 40-50 代の患者が約半数おり、高齢者に限定せずに GNRI を用いて評価されている。本研究では GNRI のカットオフ値を 100.9 とした。Bouillanne ら<sup>22)</sup>の GNRI スコアの解釈によると、 $98 \leq \text{GNRI}$  をリスクなし、 $92 \leq \text{GNRI} < 98$  を軽度栄養リスク、 $82 \leq \text{GNRI} < 92$  を中等度栄養リスク、 $\text{GNRI} < 82$  を高栄養リスクとしている。Ide<sup>27)</sup>らは、局所進行直腸がんで化学放射線療法後に根治手術を受けた患者における GNRI とがんの予後を予測した研究において、カットオフ値を 104.25 としている。これらを考慮すると、本研究の GNRI カットオフ値 100.9 は、栄養指標とする上で妥当であると考えられる。

GNRI は、血清 Alb 値と BMI に基づき栄養状態を評価できる有用な方法である。本研究においても、高 GNRI 群は、BMI、術前の血清 Alb 値は有意に高値を示していた ( $p < 0.001$ )。胃切除術を受けた高齢患者の術前 Alb 値が、術後の肺炎の独立した危険因子と報告している<sup>28)</sup>。がん患者においては、栄養不良や悪液質が低アルブミン血症に反映され、低アルブミン血症が、免疫反応の低下と相関するとの報告があるため<sup>29)</sup>、血清 Alb 値は、有用な栄養状態の指標となると考える。また、血清 Alb 値が高値であることが、がん患者の生存率向上に寄与することが示されている<sup>30)</sup>。また、肺がん患者において術前の BMI が、がん切除後の転帰の予測因子として報告されており、BMI が高い患者の生存率は、低い患者より有意に高いことが示されている<sup>31)32)</sup>。術前化学放射線療法後に治癒を目的とした手術を受けた局所進行直腸がん患者の術後において、GNRI が独立した予後因子であることが示されている<sup>27)</sup>。本研究においても、GNRI に有意差が示されているため ( $p = 0.0097$ )、治療開始前の GNRI が治療期間に影響をおよぼす因子であることが示された。このことから、High GNRI 群は、CAPOX 療法での決められた期間での良好な完遂率を示していると考えられる。

腎機能においては、eGFR、eGFR/1.73m<sup>2</sup>はLow GNRI群の方が有意に高値となっていた(eGFR/1.73m<sup>2</sup>:*p*=0.008、eGFR:*p*=0.04)が、High GNRI群、Low GNRI群ともにeGFR/1.73m<sup>2</sup>は60以上90未満であり、ともに正常から軽度腎機能低下の分類されるため<sup>33)</sup>、腎機能が治療継続に影響するかは、さらなるデータの蓄積が必要であると考ええる。

血液毒性の発現は、全Gradeにおいて有意差がみられなかった。しかし、Grade $\geq$ 2の白血球減少においては、Low GNRI群の方が有意に発現していた(*p*=0.03)。白血球減少は、CAPOX療法の開始基準値の一つであるため、治療中の白血球減少には、より注意する必要がある。また、非血液毒性では、全GradeにおけるCIPNにおいて、Low GNRI群の方が有意に発現していた(*p*=0.04)。CIPNの症状悪化は、感覚神経障害、運動神経障害、自律神経障害を生ずることにより、患者のQOLを低下させるおそれがあり<sup>34)</sup>、CAPOX療法を遂行するうえで影響を及ぼす。CIPNの症状改善に対し、デュロキセチンやプレガバリンの有効性が認められた報告<sup>35)36)</sup>があるが、効果は十分とはいえず、未だ治療方法が確立していない。このことから、特にLow GNRIの患者においては、CIPN悪化を防ぐために、早期から注意深くモニタリングし対応する必要がある。

CAPOX療法の治療期間は、8コース168日間である。Low GNRI群の完遂に要した期間は、High GNRI群と比較すると168日間よりも有意に長かった(*p*=0.016)。この要因としてLow GNRI群は、白血球減少やCIPNの有害事象が多く発現しているため、治療期間が延長されていたことが考えられる。OXによるCIPNは、CAPOX療法の用量規制因子であることから<sup>34)</sup>、治療期間に影響していた可能性が考えられる。治療開始前のGNRIが、治療中止するなく継続させる重要な因子であることから、Low GNRI群においては、治療期間中に休薬することなく完遂するためには、CIPNや血液毒性への早期対応が重要となる。胃がんにおいて、術前の栄養状態の改善が、術後の合併症減少、在院日数の短縮に寄与する<sup>17) 37)</sup>との報告がある。また大腸がんおよび大腸がん肝転移においても、術前の栄養状態が術後の合併症減少や生存率に影響するとの報告<sup>38)-41)</sup>や、術前化学療法後に根治切除を受ける高齢直腸癌患者の再発および予後不良の予測因子との報告がある<sup>42)</sup>。そのため、栄養状態の有用な評価

方法である GNRI は、胃がんや大腸がんにおける手術およびがん化学療法の治療期間に影響を与える因子となると考える。本研究においても、大腸がん術後補助化学療法である CAPOX 療法を休薬することなく完遂するためには、術前から GNRI を用いて患者の栄養状態を評価し、積極的な栄養療法の介入が重要であると考えられる。

本研究の限界として、59 例と少数での後方視的調査であることがあげられる。今後は、さらに多くの症例を集積し、GNRI と有害事象および治療期間との関連性を検討していく必要がある。

## 第 5 節 小括

本研究の結果より、大腸がん患者において、術前の GNRI は術後補助化学療法の CIPN などの有害事象発現の指標になりうることが示唆された。また、治療期間においても、High GNRI 群と Low GNRI 群には統計学的に有意差がみられており、術後補助化学療法である CAPOX 療法の完遂に影響を及ぼす因子であることが示唆された。CAPOX 療法を完遂するためには、術前から GNRI を用いて栄養状態を評価し、積極的に栄養療法に介入することが重要であると考える。

### 第3章 肺がん患者における Geriatric Nutritional Risk Index と免疫チェックポイント阻害薬の有害事象の発現状況および治療期間の関連性についての研究

#### 第1節 目的

日本における肺がんは、新規罹患患者数は2019年で126,548人、死亡者数は2020年で75,585人であり、部位別罹患率は第2位、死亡率は第1位と報告されている<sup>43)</sup>。肺がんは早期発見の場合、手術適応となる場合があるが、転移がみられる場合や再発の場合は薬物療法が治療の中心となり、細胞障害性抗がん剤、分子標的薬、ICIが用いられる。非小細胞肺がんの治療においては、分子標的薬やICIによる治療が主軸であり、小細胞肺がんにおいては、長きにわたり細胞障害性抗がん剤が治療の中心であったが、ICIも使用可能となった<sup>44)</sup>。肺がんの治療には、ニボルマブやペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ等が使用されている。ICIによる治療は、従来の細胞障害性抗がん剤と比較し、全生存期間の有意な延長が報告されている<sup>45-48)</sup>。ICIは、病勢が進行した場合や、重篤な有害事象が発現した場合に、治療の中止や休薬が考慮され、治療期間に差が生じてしまう。また、多くのがんは60-70代以降で好発する<sup>43)</sup>が、この年代は疾患の有無に関係なく、栄養状態が低下している者も多い。厚生労働省が発表した「令和元年度 国民健康・栄養調査結果の概要」によると、全世代におけるBMI<18.5 kg/m<sup>2</sup>の割合が男性3.9%、女性11.5%であるのに対し、低栄養傾向(BMI≤20 kg/m<sup>2</sup>)の65歳以上の割合は男性12.4%、女性20.7%であり、高齢になるにつれて栄養状態が低下する傾向にある<sup>49)</sup>。またがんは、低栄養を生じる典型的な病態であり、様々ながん種において、治療開始前や治療中の栄養状態が治療に対する抵抗性や有害事象の発現率、腫瘍学的な予後に関連することが数多く報告されている<sup>18) 19)</sup>。そのためICI単独で治療を受ける患者において、治療前の栄養状態を評価することは、治療の安全性・継続性を確保し、がん患者のQOLおよび予後改善につながることを期待される。GNRIはBouillanneら<sup>20)</sup>によって報告された栄養指標であり、Nutritional Risk Index(以下、NRI)等の他の栄養指標と比べ、血清アルブミン値と理想体重比から算出されるため、高齢者の栄養評価指標として

より有用であるとされ<sup>50)</sup>、患者の予後予測因子であると報告されている<sup>22)</sup>。  
また、ICIによるirAEが、ICI治療の有効性に関連していることが報告されて  
いる<sup>51)</sup>。そのためGNRIが、ICI治療の有効性やirAE発現状況に関連する可  
能性がある。しかし、GNRIがICIの治療期間やirAEの発現に与える影響につ  
いての報告は少ない。本研究では、肺がんのICI単独投与治療において、治療  
開始前のGNRIと有害事象発現に及ぼす影響、およびTTFとの関連性につい  
て調査した。

## 第 2 節 方法

### 2-1 対象患者

2016 年 1 月から 2022 年 11 月の期間で、ニボルマブあるいはペムブロリズマブの単独投与による治療を施行した肺がん患者 127 名を対象とした。単独投与であっても、細胞障害性抗がん薬と併用した後に単独投与となった患者は除外した。

### 2-2 調査方法

調査項目は、患者の性別、年齢、体重、身長、BMI、PS、前治療歴、投与前直近の白血球数、ヘモグロビン値、血小板数、好中球数、AST、ALT、LDH、総ビリルビン値、血清クレアチニン値、血清アルブミン値、血清ナトリウム値、血清カリウム値である。PS の評価は ECOG による評価尺度<sup>25)</sup>を用いた。有害事象は、血液毒性、LDH 増加症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、食欲不振、皮膚障害、下痢、便秘、倦怠感、間質性肺炎、甲状腺機能障害、AST 増加、ALT 増加、血中ビリルビン増加、クレアチニン増加とし、CTCAE ver5.0 で評価した。なお、各症例の重症度は全コース中、最も高い Grade とした。

調査対象を、栄養評価指標の 1 つである GNRI 評価を用い、Bouillanne ら<sup>20)</sup> の分類を参考とし GNRI 92 以上を High GNRI 群、GNRI 92 未満を Low GNRI 群と分類し、2 群間の治療成功期間(TTF)、患者背景、有害事象発現状況について比較検討を行った。

BMI、GNRI は、以下の式より算出した。

$$\text{BMI} = \text{体重 kg} \div (\text{身長 m})^2$$

$$\text{GNRI} = 14.89 \times \text{Alb 値 (g/d L)} + 41.7 \times \text{BMI} / 22$$

### 2-3 統計解析

High GNRI 群と Low GNRI 群の 2 群間比較は t 検定、Fisher の直接確率検定、マンホイットニーの U 検定を用いた。治療開始時の検査値の群間比較において、 $p < 0.05$  の因子をリスク因子の候補とし、説明変数として抽出した。これ以外に AST、ALT、血清クレアチニン値も説明変数として抽出した。説明

変数が連続変数であった場合は ROC 解析を用い、算出されたカットオフ値からカテゴリー変数に変換した。治療期間に影響を及ぼす因子を解析するため、単変量解析および多変量 Cox 比例ハザード分析を行った。有意水準は 5%未満とした。統計解析にはエクセル統計 ver.4.04 ((株) 社会情報サービス、東京) を用いた。

#### 2-4 倫理的配慮

本研究は、JR 札幌病院倫理委員会(承認番号 2022-27)、札幌南三条病院倫理委員会(承認番号 R4-4)承認を得て実施した。

### 第3節 結果

#### 3-1 患者背景

調査対象は127名で、High GNRI群が74名、Low GNRI群が53名であった。性別では男性は97名、女性は30名であり、年齢の中央値は71歳であった。High GNRI群、Low GNRI群の2群間において、体重の中央値はHigh GNRI群で60.0 kg、Low GNRI群で50.6 kgとLow GNRI群の方が有意に低かった ( $p < 0.01$ )。BMIの中央値は、High GNRI群で23.7 kg/m<sup>2</sup>、Low GNRI群で18.9 kg/m<sup>2</sup>とLow GNRI群の方が有意に低かった ( $p < 0.01$ )。血清アルブミン値の中央値は、High GNRI群で3.7 g/dl、Low GNRI群で3.0 g/dlとLow GNRI群の方が有意に低かった ( $p < 0.01$ )。身長中央値はHigh GNRI群で1.61 m、Low GNRI群で1.64 mとLow GNRI群の方が有意に高かった ( $p = 0.027$ )。PSはLow GNRI群の方が有意に高かった ( $p < 0.01$ )。年齢、ICIの種類、前治療歴についてはいずれも有意差は認められなかった (Table 7)。

Table 7. Characteristics of the study population

	All Patients	High GNRI group (GNRI $\geq$ 92) (n=74)	Low GNRI group (GNRI<92) (n=53)	p-Value
Sex (male/female)	97/30	53/21	44/9	0.137 <sup>c)</sup>
Age (years)	71.0 (65.5-77.8) <sup>a)</sup>	70.1 (64.7-77.8) <sup>a)</sup>	72.0 (67.6-77.6) <sup>a)</sup>	0.101 <sup>b)</sup>
Body weight (kg)	56.6 (49.1-64.5) <sup>a)</sup>	60.0 (55.1-67.3) <sup>a)</sup>	50.6 (46.0-57.7) <sup>a)</sup>	$p < 0.01$ <sup>b)</sup>
Height (m)	1.63 (1.56-1.69) <sup>a)</sup>	1.61 (1.54-1.67) <sup>a)</sup>	1.64 (1.58-1.71) <sup>a)</sup>	0.027 <sup>b)</sup>
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	21.5 (18.9-24.3) <sup>a)</sup>	23.7 (21.8-25.2) <sup>a)</sup>	18.9 (17.9-20.7) <sup>a)</sup>	$p < 0.01$ <sup>b)</sup>
ECOG PS (0/1/2/3/4)	(83/33/10/0/0)	(59/14/1/0/0)	(24/19/9/0/0)	$p < 0.01$ <sup>c)</sup>
Immunotherapy treatment (Nivolumab/Pembrolizumab)	53/74	29/45	24/29	0.494 <sup>c)</sup>
Previous treatment (Yes/No)	84/43	49/25	35/18	0.983 <sup>c)</sup>
Albumin (g/dl)	3.7 (3.1-4.0) <sup>a)</sup>	3.9 (3.7-4.1) <sup>a)</sup>	3.0 (2.6-3.4) <sup>a)</sup>	$p < 0.01$ <sup>b)</sup>

<sup>a)</sup>Median (1st quartile–3rd quartile); <sup>b)</sup>Fisher’s exact probability test; <sup>c)</sup>Mann–Whitney’s *U* test

GNRI: Geriatric Nutritional Risk Index; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

### 3-2 有害事象

Grade3 $\geq$ におけるヘモグロビン減少症( $p=0.046$ )、全 Grade および Grade3 $\geq$ におけるアルブミン減少( $p=0.019$ 、 $0.011$ )、全 Grade における低ナトリウム血症( $p<0.01$ )、全 Grade における便秘( $p<0.01$ )、全 Grade における倦怠感( $p<0.01$ )は、Low GNRI 群の方が High GNRI 群よりも有意に高かった。一方で、全 Grade における皮疹( $p<0.01$ )、掻痒症( $p<0.01$ )の発現は、High GNRI 群の方が Low GNRI 群よりも有意に高かった (Table 8)。

Table 8. Adverse events in the patients

	High GNRI group (GNRI $\geq$ 92) (n=74)		Low GNRI group (GNRI<92) (n=53)		<i>p</i> -Value	
	All Grade (%)	Grade3 $\geq$ (%)	All Grade (%)	Grade3 $\geq$ (%)	All Grade	Grade3 $\geq$
Leukopenia	12 (16.2)	1 (1.35)	5 (9.43)	0 (0)	0.201 <sup>a)</sup>	0.583 <sup>d)</sup>
Anemia	70 (94.6)	1 (1.35)	53 (100)	5 (9.43)	0.111 <sup>a)</sup>	0.0455 <sup>d)</sup>
Platelet count decreased	23 (31.1)	0 (0)	12 (22.6)	0 (0)	0.294 <sup>a)</sup>	-
Neutrophil count decreased	15 (20.3)	1 (1.35)	7 (13.2)	1 (1.89)	0.322 <sup>a)</sup>	0.657 <sup>d)</sup>
Blood lactate dehydrogenase increased	50 (67.6)	-	38 (71.7)	-	0.619 <sup>a)</sup>	-
Hypoalbuminemia	64 (86.5)	0 (0)	52 (98.1)	5 (9.43)	0.019 <sup>a)</sup>	0.011 <sup>d)</sup>
Hyponatremia	31 (41.9)	4 (5.41)	37 (69.8)	5 (9.43)	<i>p</i> <0.01 <sup>d)</sup>	0.298 <sup>d)</sup>
Hypokalemia	26 (35.1)	3 (4.05)	17 (32.1)	5 (9.43)	0.719 <sup>d)</sup>	0.194 <sup>d)</sup>
Anorexia	25 (33.8)	1 (1.35)	20 (37.7)	0 (0)	0.646 <sup>d)</sup>	0.583 <sup>d)</sup>
Rash	24 (32.4)	0 (0)	7 (13.2)	0 (0)	0.0129 <sup>d)</sup>	-
Pruritus	38 (51.4)	0 (0)	9 (17.0)	0 (0)	<i>p</i> <0.01 <sup>d)</sup>	-
Diarrhea	10 (13.5)	0 (0)	10 (18.9)	1 (1.89)	0.414 <sup>d)</sup>	0.417 <sup>d)</sup>
Constipation	7 (9.46)	0 (0)	19 (35.8)	0 (0)	<i>p</i> <0.01 <sup>d)</sup>	-
Malaise	29 (39.2)	2 (2.70)	34 (64.2)	6 (11.3)	<i>p</i> < 0.01 <sup>d)</sup>	0.054 <sup>d)</sup>
Interstitial pneumonia	10 (13.5)	0 (0)	4 (7.55)	0 (0)	0.290 <sup>d)</sup>	-
Hyperthyroidism	6 (8.11)	0 (0)	3 (5.66)	0 (0)	0.529 <sup>d)</sup>	-
Hypothyroidism	21 (28.4)	0 (0)	7 (13.2)	0 (0)	0.077 <sup>d)</sup>	-
Aspartate aminotransferase increased	40 (54.1)	3 (4.05)	30 (56.6)	2 (3.77)	0.778 <sup>d)</sup>	0.655 <sup>d)</sup>
Alanine aminotransferase increased	22 (29.7)	2 (2.70)	13 (24.5)	0 (0)	0.518 <sup>d)</sup>	0.338 <sup>d)</sup>
Blood bilirubin increased	4 (5.41)	1 (1.35)	3 (5.66)	1 (1.89)	0.680 <sup>d)</sup>	0.662 <sup>d)</sup>
Creatinine increased	26 (35.1)	0 (0)	12 (22.6)	0 (0)	0.129 <sup>d)</sup>	-

d) Chi-square for independence test

### 3-3 単変量解析および多変量 Cox 回帰比例ハザード分析

Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析では、TTF は、性別は男性より女性の方が長く (HR=0.728、95%CI=0.460-1.151、 $p=0.174$ )、年齢は 72 歳未満よりも 72 歳以上の方が有意に長く (HR=0.677、95%CI=0.462-0.933、 $p<0.05$ )、PS は 2-3 群より 0-1 群の方が長く (HR=0.602、95%CI=0.313-1.157、 $p=0.128$ )、GNRI は 92 未満よりも 92 以上の方が有意に長かった (HR=0.603、95%CI=0.411-0.885、 $p<0.01$ )。多変量解析の結果、TTF は、年齢が 72 歳未満よりも 72 歳以上の方が有意に長く (HR=0.657、95%CI=0.446-0.967、 $p=0.033$ )、GNRI が 92 未満よりも 92 以上の方が有意に長かった (HR=0.616、95%CI=0.415-0.914、 $p=0.016$ )。しかし、性別 (HR=0.760、95%CI=0.479-1.205、 $p=0.243$ )、PS (HR=0.674、95%CI=0.341-1.333、 $p=0.257$ ) による TTF の有意差は認められなかった。(Table 9)。

Table 9. Univariate and multivariate analyses using Cox proportional hazards models of time-to-treatment completion in patients treated with immune-checkpoint inhibitors for lung cancer

	TTF (months)	Univariate analysis			Multivariate analysis		
		HR	95%CI	$p$ -Value	HR	95%CI	$p$ -Value
Sex (male/female)	3.77 vs. 6.43	0.728	0.460-1.151	0.174	0.760	0.479-1.205	0.243
Age ( $\geq 72$ vs. $<72$ )	5.50 vs. 2.83	0.677	0.462-0.993	$p<0.05$	0.657	0.446-0.967	0.033
ECOG PS (0-1 vs. 2-3)	4.23 vs. 2.13	0.602	0.313-1.157	0.128	0.674	0.341-1.333	0.257
Previous treatment (Yes/No)	4.20 vs. 3.50	1.038	0.689-1.548	0.877	-	-	-
GNRI ( $\geq 92$ vs. $<92$ )	5.13 vs. 2.37	0.603	0.411-0.885	$p<0.01$	0.616	0.415-0.914	0.016

### 3-4 TTF の比較

TTF の中央値は、High GNRI 群 5.1 ヶ月 (95%CI: 2.4-7.9)、Low GNRI 群 2.3 ヶ月 (95%CI: 1.6-3.1) であり、High GNRI 群で有意に長かった ( $p < 0.01$ ) (Fig. 5)。

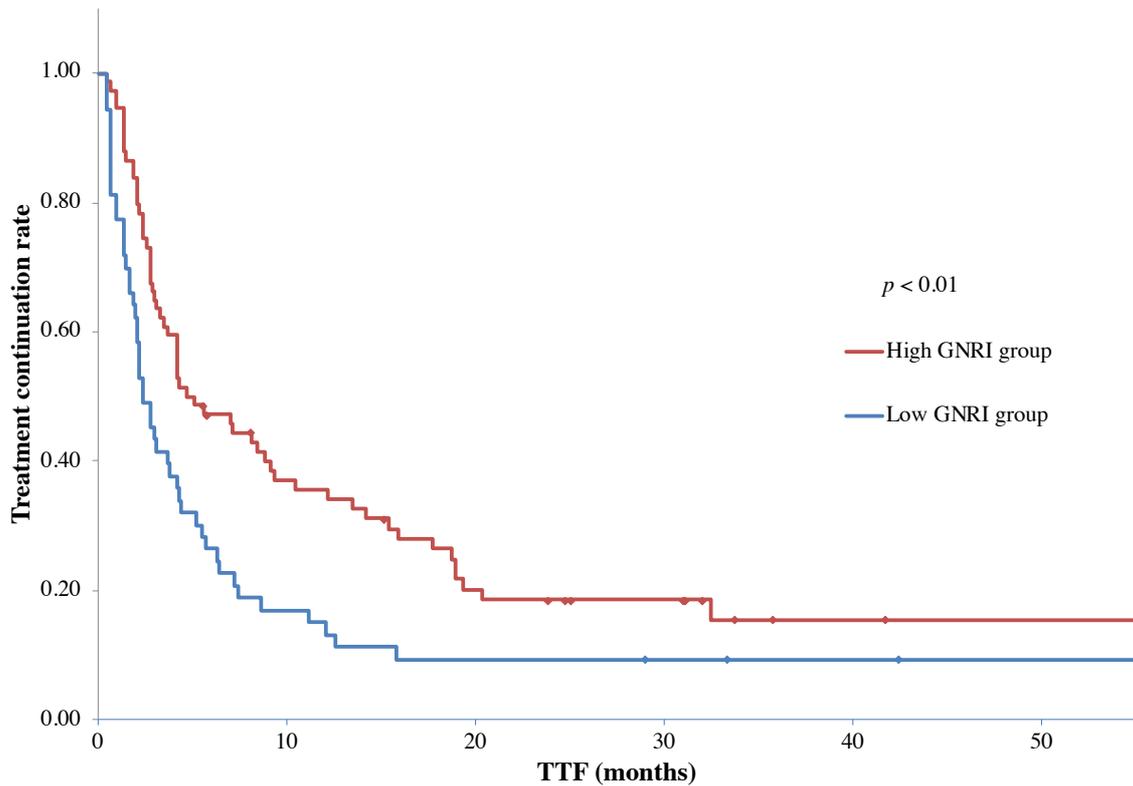


Fig. 5 Kaplan-Meier curves of High GNRI group and Low GNRI group for time to treatment failure

#### 第 4 節 考察

本研究では、肺がんの ICI 単独投与治療を受けた患者について、GNRI を指標とし TTF と有害事象発現の関連性について検討した。

患者背景において、Low GNRI 群は High GNRI 群より体重、BMI、血清アルブミン値は有意に低く ( $p < 0.01$ )、身長、PS は有意に高かった。GNRI は、BMI と血清アルブミン値に基づき栄養状態を評価できる有用な方法である。BMI は、 $20 \text{ kg/m}^2$  以下を「低栄養傾向」と定義されている<sup>52)</sup>。Low GNRI 群の BMI の中央値は  $18.9 \text{ kg/m}^2$  であり、標準よりも低体重の患者が多く含まれていたため、BMI は低値となり、GNRI に影響を与えていたと考える。BMI の低下や栄養失調は、がん患者にとって一般的な問題であり、がんに関連した栄養失調は罹患率と死亡率の増加と関連している<sup>53)54)</sup>。また、がん患者において、栄養不良や悪液質が低アルブミン血症に反映され、低アルブミン血症が、免疫反応の低下と相関するとの報告がある<sup>55)</sup>。そのため血清アルブミン値は、有用な栄養状態の指標となると考える。また、血清アルブミン高値が、がん患者の生存率向上に寄与することが示されている<sup>56)</sup>。がん患者の栄養失調に関連する要因としては、代謝異常と全身性炎症による食欲不振が考えられる<sup>56)57)</sup>ことから、食事摂取量や食事の内容に関しても、事前に情報収集しておくことが望ましいと言える。

また、患者背景において、Low GNRI 群は High GNRI 群と比べ、PS が有意に高かった。GNRI は PS との関連性において、PS が良好な患者が、重要な予後因子であることが報告されている<sup>58)</sup>。しかし、本研究では多変量解析には有意差が認められていないことから、予後因子として示すことはできなかった。

治療開始前の GNRI と年齢が、多変量解析結果において治療期間に影響を及ぼす因子であることが示された。ICI による治療において、高齢患者と若年患者では無増悪生存期間 (以下、PFS) や全生存期間 (以下、OS) に有意差はないという報告があるが<sup>59)60)</sup>、一方で PFS や OS が有意に長いことが報告されている<sup>58)</sup>。このことより高齢の患者の場合でも若年の患者と同様の治療の有効性を得ることが可能であると考えられる。

非小細胞肺がんの白金製剤を用いた化学療法において、GNRI が PFS や OS

に影響を及ぼす因子であることが報告されている<sup>61)</sup>。さらに、ICIによる非小細胞肺癌の治療において、High GNRI群( $\geq 89.5$ )のPFSとOSが、Low GNRI群( $< 89.5$ )と比べ、有意に延長したと報告されている<sup>58)</sup>。本研究では、TTFでの比較を行ったが、同様の結果であった。このことより、GNRIはTTFに影響を与える因子であり、治療の有効性を予測する因子である考える。

Low GNRI群はHigh GNRI群と比べ、Grade3以上のヘモグロビン減少の発現率が有意に高かった( $p < 0.05$ )。これは低栄養状態のため、タンパク質や鉄の供給が不足し、ヘモグロビンの合成が低下していることで引き起こされている可能性が考えられる。また、Low GNRI群では、倦怠感の発現が有意に高く( $p < 0.01$ )、ヘモグロビン減少により、倦怠感の発現が高かった要因の一つであったと考える。貧血は、悪性腫瘍の進行や治療抵抗性を引き起し、がん患者の治療効果や生存率を左右する重要な予後因子であり、患者のQOLの低下との間に相関関係があることも示されている<sup>62-64)</sup>。このためLow GNRI群の患者は、貧血のリスクを考慮する必要がある。

今回、High GNRI群の方が皮疹、掻痒症の発現率が有意に高いことが示された。ICI投与により発現する皮膚障害は、irAEである。これは、ICI治療中に、肺腫瘍と皮膚に共通する抗原を認識するT細胞が同時に両臓器を標的とすることで発現すると報告されている<sup>65)</sup>。また非小細胞肺癌においてICIの投与により、皮膚障害が発現した患者の無増悪生存期間が有意に延長したという報告もある<sup>60)</sup>。High GNRI群では、皮膚障害が有意に多く発現しており、TTFを延長して奏効率に良い影響を与えたと考える。また、皮疹、掻痒症の発現率は、いずれもGrade1、2であった。Zhangらは、irAEは重症度が低い場合は、治療効果と関連しているが、重症度が高い場合は関連性が認められないと報告しており<sup>67)</sup>、High GNRI群においてより、治療効果に影響を与えていると思われる。一方で、JIRIらは、重篤なirAEの患者群でも、PFSが改善したと報告している<sup>68)</sup>。これらの違いは、重篤な有害事象の件数が十分多くないことや有害事象の種類も影響していると考えられるため、さらなる検討が必要である。以上のことから、GNRIが高いことは、治療効果に影響すると考える。しかし、軽度の皮膚障害であっても患者のQOLに影響を及ぼす可能性があるため、治療期間中の皮膚状態を注意深く観察することが重要である。

本研究の限界として、二施設のみの少数での後方視的調査であることがあげられる。GNRI と有害事象の発現状況、および TTF の関連性をより正確にするためには、今後、さらに多くの症例を集積し検討する必要がある。

## 第 5 節 小括

本研究の結果より、肺がん患者における TTF は、High GNRI 群と Low GNRI 群に統計学的な有意差が認められた。治療開始前の GNRI は、TTF に影響を及ぼす因子であることが示唆された。High GNRI 群では皮膚障害の発現が有意に高く、TTF の延長に影響を与えた可能性がある。ICI 単独療法の皮膚障害などの有害事象発現は、奏効率に良い影響を与えることが示唆された。以上のことから、治療開始前の GNRI は、ICI 単独療法の治療継続に影響を及ぼす因子であることが示唆された。

## 総括

本研究は、がん化学療法における有害事象に対して、病院薬剤師が介入することによる治療の遂行および効果の向上を目的とし、大腸がん、肺がん、胃がん、乳がん患者を対象に研究を行った。

第1章では、CIPNに対するミロガバリンの効果を、PRO-CTCAE で評価した。ミロガバリンは、OXを含むレジメンで治療した患者におけるCIPNに対し、安全で有効な支持療法薬になりうるとの結果が得られた。CIPNの改善の評価には、VASやNRSなどを用いることもあるが、実臨床において有害事象の管理を行う場合、CIPNだけを別な評価方法で行うことは効率的でないことから、患者が症状の訴えを表出しやすく、医療者も症状を確認しやすい表現であるPRO-CTCAEを用いることは有効な方法であると考えられた。

第2章では、大腸がんの術後補助化学療法であるCAPOX療法を施行した患者における手術前のGNRIと、有害事象発現と治療期間の関連性について調査を実施した。本研究により、術前のGNRIは、術後補助化学療法の有害事象発現の指標になりうるとの結果が得られた。また、治療期間においても、High GNRI群とLow GNRI群には統計学的に有意差が認められており、術後補助化学療法であるCAPOX療法の完遂に影響を及ぼす因子であることが示唆された。CAPOX療法を完遂するためには、術前からGNRIを用いて栄養状態を評価し、積極的に栄養療法に介入することが重要であると考えられた。

第3章では、肺がんのICI単独投与治療において、治療開始前のGNRIと、ICI治療の有効性およびirAE発現状況との関連性について調査を実施した。肺がん患者において、治療開始前のGNRIは、ICI単独療法の有害事象発現の指標になりうるという結果が得られた。TTFにおいて、GNRIはHigh GNRI群とLow GNRI群に統計学的な有意差が認められた。また、High GNRI群では皮膚障害の発現が有意に高く、TTFの延長に影響を与えた可能性がある。GNRIはICI単独療法の治療継続に影響を及ぼす因子であると考えられた。

病院薬剤師は多職種と協働の上、有害事象を正しく評価するとともに発現の患者リスク因子を探索し、患者に質の高い薬学的管理を提供する必要があると考える。本研究により、細胞障害性抗がん薬、分子標的治療薬およびICIを用

いたがん化学療法において、病院薬剤師の介入が有害事象をマネジメントし、治療の遂行および効果の向上に寄与するという知見が得られ、がん化学療法施行患者に対し、病院薬剤師の今後のさらなる貢献が期待される。

## 謝辞

本研究に際しまして、終始多大な御指導を賜りました北海道科学大学薬学部 佐藤秀紀教授に深甚なる感謝の意を表します。また、本論文を作成するにあたり、細やかな御助言及び御指導を賜りました北海道科学大学薬学部 今田愛也教授、北海道科学大学薬学部 立浪良介教授に心より感謝申し上げます。また、本研究の機会を与えていただき温かい御支援、激励を頂戴しました JR 札幌病院薬剤科 長谷川功薬剤科長はじめ薬剤科の皆様、JR 札幌病院外科 鶴間哲弘副院長に心より感謝申し上げます。

また、共同研究において臨床情報の提供等、多くの御協力を賜りました恵愛会 札幌南三条病院、彰和会 北海道消化器科病院、公益社団法人北海道勤労者医療協会 勤医協中央病院の薬剤部の皆様に心より感謝申し上げます。

最後に、多大なる愛情のもと、薬剤師としての道を進ませて頂いた父 清水勲氏、母 清水満子氏に深く感謝申し上げます。

## 参考文献

- 1) Christina Teng, Jordan Cohen, Sam Egger, et al. Systematic review of long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) following adjuvant oxaliplatin for colorectal cancer. *Supportive Care in Cancer* 2022 ; 30 : 33–47.
- 2) Yasuo Hirayama, Kunihiro Ishitani, Yasushi Sato, et al. Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized trial. *International Journal of Clinical Oncology* 2015 ; 20 : 866–871.
- 3) 二瓶 哲, 佐藤 淳也, 柏葉 匡寛, 他. Oxaliplatin および Paclitaxel による末梢神経障害に対する Pregabalin の有効性と安全性の検討. *Jpn J Cancer Chemother* 2013 ; 40 : 1189–1193.
- 4) Yuki Domon, Naohisa Arakawa, Tatsuya Inoue, et al. Binding Characteristics and Analgesic Effects of Mirogabalin, a Novel Ligand for the  $\alpha_2\delta$  Subunit of Voltage-Gated Calcium Channels. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2018 ; 365 : 573–582.
- 5) NCI : 日本語版 PRO-CTCAE™, 2017 年 2 月,  
[https://healthcaresdelivery.cancer.gov/pro-ctcae/pro-ctcae\\_japanese.pdf](https://healthcaresdelivery.cancer.gov/pro-ctcae/pro-ctcae_japanese.pdf), 2022 年 7 月 11 日参照
- 6) 第一三共株式会社 : タリージェ錠添付文書, 2021 年 1 月, 2022 年 7 月 11 日参照
- 7) Mitsuru Sugimoto, Tadayuki Takagi, Rei Suzuki, et al . Mirogabalin vs pregabalin for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in pancreatic cancer patients. *BMC Cancer* 2021 ; 21 : 1319.
- 8) 荒川和彦, 鳥越一宏, 葛巻直子, 他. 鈴木勉, 抗がん剤による末梢神経障害の特徴とその作用機序. *日本緩和医療薬学会雑誌* 2011 ; 4 : 1–13.
- 9) 山口拓洋, 川口崇, 宮路天平. Patient Reported Outcome(PRO)と PRO-CTCAEについて. *ファルマシア* 2018 ; 54 : 231–235.
- 10) NATIONAL CANCER INSTITUTE : Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events

(PRO-CTCAE™)<http://outcomes.cancer.gov/tools/pro-ctcae.html>, 2022年7月11日参照

- 11) Ya-Hsu Yang, Jen-Kou Lin, Wei-Shone Chen, et al. Duloxetine improves oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colorectal cancer: an open-label pilot study. *Supportive Care in Cancer* 2012 ; 20 : 1491–1497.
- 12) 石川 雄大, 高木 昭佳, 梶浦 新也, 他. 抗がん薬に伴う末梢神経障害に対するミロガバリンの有効性評価. *医療薬学* 2021 ; 47 : 1-9.
- 13) 清水 敦也, 山 佳織, 長谷川 功, 他. 外来がん化学療法施行患者におけるトレーシングレポートと Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events シートを用いた薬薬連携の取り組み. *日本病院薬剤師会雑誌* 2021 ; 57 : 933-939.
- 14) Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020 ; 38 : 3325-3348.
- 15) Foundation for promotion of cancer research: cancer statistics in JAPAN-2022. Available at: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://ganjoho.jp/public/qa\\_links/report/statistics/pdf/cancer\\_statistics\\_2022\\_fig\\_E.pdf](chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/statistics/pdf/cancer_statistics_2022_fig_E.pdf) [Last accessed on July 20, 2023]
- 16) Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, Souglakos J, Shi Q, Kerr R, Labianca R, Meyerhardt JA, Vernerey D, Yamanaka T, Boukovinas I, Meyers JP, Renfro LA, Niedzwiecki D, Watanabe T, Torri V, Saunders M, Sargent DJ, Andre T, Iveson T: Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 378(13): 1177-1188, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1713709
- 17) Kushiya S, Sakurai K, Kubo N, Tamamori Y, Nishii T, Tachimori A, Inoue T, Maeda K: The preoperative geriatric nutritional risk index predicts postoperative complications in elderly patients with gastric cancer undergoing gastrectomy. *In Vivo* 32(6): 1667-1672, 2018. DOI: 10.21873/invivo.11430.
- 18) Ida S, Kumagai K, Mine S, Hiki N: Meaning of nutritional intervention in

- patients undergoing chemotherapy - doctor's perspective. *J Jpn Soc Parenter Enteral Nutr* 33: 991-994, 2018. DOI: 10.11244/jspen.33.991
- 19) Okugawa Y, Shirai Y, McMillan DC, Chikao M: Clinical burden of nutrition assessment in treatment for gastrointestinal cancer. *J Jpn Soc Parenter Enteral Nutr* 32: 829-840, 2017. DOI: 10.11244/jspen.32.829
- 20) Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, Coulombel I, Vincent JP, Nicolis I, Benazeth S, Cynober L, Aussel C: Geriatric nutritional risk index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr* 82(4): 777-783, 2005. DOI: 10.1093/ajcn/82.4.777
- 21) Lv GY, An L, Sun DW: Geriatric nutritional risk index predicts adverse outcomes in human malignancy: A meta-analysis. *Dis Markers* 2019: 4796598, 2019. DOI: 10.1155/2019/4796598
- 22) Shoji F, Matsubara T, Kozuma Y, Haratake N, Akamine T, Takamori S, Katsura M, Toyokawa G, Okamoto T, Maehara Y: Preoperative geriatric nutritional risk index: A predictive and prognostic factor in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer. *Surg Oncol* 26(4): 483-488, 2017. DOI: 10.1016/j.suronc.2017.09.006
- 23) Sasaki M, Miyoshi N, Fujino S, Ogino T, Takahashi H, Uemura M, Matsuda C, Yamamoto H, Mizushima T, Mori M, Doki Y: The Geriatric Nutritional Risk Index predicts postoperative complications and prognosis in elderly patients with colorectal cancer after curative surgery. *Sci Rep* 1(10): 10744, 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-67285-y
- 24) Doi S, Migita K, Ueno M, Yasuda S, Aoki S, Fujimoto K, Ishikawa H: The prognostic significance of the geriatric nutritional risk index in colorectal cancer patients. *Nutr Cancer* 74(8): 2838-2845, 2022. DOI: 10.1080/01635581.2022.2036768
- 25) ECOG Performance Status - ECOG-ACRIN Available at: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status> [Last accessed on March 17, 2023]
- 26) Hino H, Saito T, Matsui H, Taniguchi Y, Murakawa T: Utility of Geriatric

- Nutritional Risk Index in patients with lung cancer undergoing surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 58(4): 775-782, 2020. DOI: 10.1093/ejcts/ezaa066
- 27) Ide S, Okugawa Y, Omura Y, Yamamoto A, Ichikawa T, Kitajima T, Shimura T, Imaoka H, Fujikawa H, Yasuda H, Yokoe T, Okita Y, Ohi M, Toiyama Y: Geriatric nutritional risk index predicts cancer prognosis in patients with local advanced rectal cancer undergoing chemoradiotherapy followed by curative surgery. *World J Surg Oncol* 19(1): 34, 2021. DOI: 10.1186/s12957-021-02139-z
- 28) Kiuchi J, Komatsu S, Ichikawa D, Kosuga T, Okamoto K, Konishi H, Shiozaki A, Fujiwara H, Yasuda T, Otsuji E: Putative risk factors for postoperative pneumonia which affects poor prognosis in patients with gastric cancer. *Int J Clin Oncol* 21(5): 920-926, 2016. DOI: 10.1007/s10147-016-0987-8
- 29) Roxburgh CS, McMillan DC: Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operative cancer. *Future Oncol* 6(1): 149-163, 2010. DOI: 10.2217/fon.09.136
- 30) Gupta D, Lis CG: Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *NutrJ* 9: 69, 2010. DOI: 10.1186/1475-2891-9-69
- 31) Nakagawa T, Toyazaki T, Chiba N, Ueda Y, Gotoh M: Prognostic value of body mass index and change in body weight in postoperative outcomes of lung cancer surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 23(4): 560-566, 2016. DOI: 10.1093/icvts/ivw175
- 32) Attaran S, McShane J, Whittle I, Poullis M, Shackcloth M: A propensity-matched comparison of survival after lung resection in patients with a high versus low body mass index. *Eur J Cardiothorac Surg* 42(4): 653-658, 2012. DOI: 10.1093/ejcts/ezs135
- 33) Japanese Society of Nephrology: Essential points from evidence-based clinical practice guidelines for chronic kidney disease 2018. *Clin Exp Nephrol* (23): 1-15, 2019.
- 34) Teng C, Cohen J, Egger S, Blinman PL, Vardy JL: Systematic review of long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) following adjuvant

- oxaliplatin for colorectal cancer. *Support Care Cancer* 30(1): 33-47, 2022. DOI: 10.1007/s00520-021-06502-4
- 35) Hirayama Y, Ishitani K, Sato Y, Iyama S, Takada K, Murase K, Kuroda H, Nagamachi Y, Konuma Y, Fujimi A, Sagawa T, Ono K, Horiguchi H, Terui T, Koike K, Kusakabe T, Sato T, Takimoto R, Kobune M, Kato J: Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized trial. *Int J Clin Oncol* 20(5): 866-871, 2015. DOI: 10.1007/s10147-015-0810-y
- 36) Nihei S, Sato J, Kashiwaba M, Itabashi T, Kudo K, Takahashi K: Efficacy and safety of pregabalin for oxaliplatin- and paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Jpn J Cancer Chemother* 40(9):1189-1193, 2013.
- 37) Kudoh K, Shibata C, Musya H, Tanaka N, Ohnuma S, Haneda S, Kohyama A, Nakagawa K, Naitoh T, Unno M: Preoperative nutritional assessment by controlling nutritional status (CONUT) and postoperative complications for gastric cancer. *Jpn J Gastroenterol Surg* 47(6): 305-312, 2014. DOI: 10.5833/jjgs.2013.0171
- 38) Nakamura Y, Imada A, Fukugaki A, Kanto S, Yamaura T, Kinjo Y, Kuroda N: Association of nutritional risk and systemic inflammation with survival in patients with colorectal cancer who underwent curative surgery. *Clin Nutr ESPEN* 49: 417-424, 2022. DOI: 10.1016/j.clnesp.2022.03.011
- 39) Shibutani M, Kashiwagi S, Fukuoka T, Iseki Y, Kasashima H, Maeda K: Impact of preoperative nutritional status on long-term survival in patients with stage I-III colorectal cancer. *In Vivo* 37(4): 1765-1774, 2023. DOI: 10.21873/invivo.13265.
- 40) Liao CK, Chern YJ, Hsu YJ, Lin YC, Yu YL, Chiang JM, Yeh CY, You JF: The clinical utility of the geriatric nutritional risk index in predicting postoperative complications and long-term survival in elderly patients with colorectal cancer after curative surgery. *Cancers* 13: 5852, 2021. DOI: 10.3390/cancers13225852
- 41) Tomohiro I, Keishi S, Yohei M, Takashi M, Masahiko SU, Mitsuhiko O, Masahiko I, Taito E, Tomoharu Y, Masaru M, Masaki M, Yasushi T: Prognostic

- impact of geriatric nutritional risk index in patients with synchronous colorectal liver metastasis. *Anticancer Res* 40(7): 4165-4171, 2020. DOI: 10.21873/anticancerres.14416
- 42) Soichiro M, Norikatsu M, Shiki F, Shinya K, Yuki S, Tsuyoshi H, Takayuki O, Hidekazu T, Mamoru U, Hirofumi Y, Yuichiro D, Hidetoshi E: The geriatric nutritional risk index as a prognosis predictor in patients with rectal cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Anticancer Res* 42(7): 3759-3766, 2022. DOI: 10.21873/anticancerres.15866
- 43) Cancer Statistics in Japan. Foundation for Promotion of Cancer Research. 2022. Available at: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://ganjoho.jp/public/qa\_links/report/statistics/pdf/cancer\_statistics\_2022\_fig\_E.pdf [Last accessed on September 1, 2023]
- 44) Guidelines for Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. The Japan Lung Cancer Society. Available at: <https://www.haigan.gr.jp/guideline/2022/1/2/220102000000.html> [Last accessed on April 19, 2023]
- 45) Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR: Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373(17): 1627-1639, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643
- 46) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudalet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR: Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 373(2): 123-135, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627

- 47) Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G, Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 387(10027): 1540-1550, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7
- 48) Liu SV, Reck M, Mansfield AS, Mok T, Scherpereel A, Reinmuth N, Garassino MC, De Castro Carpeno J, Califano R, Nishio M, Orlandi F, Alatorre-Alexander J, Leal T, Cheng Y, Lee JS, Lam S, McClelland M, Deng Y, Phan S, Horn L: Updated overall survival and PD-L1 subgroup analysis of patients with extensive-stage small-cell lung cancer treated with atezolizumab, carboplatin, and etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol* 39(6): 619-630, 2021. DOI: 10.1200/JCO.20.01055
- 49) Outline of the National Health and Nutrition Survey (NHNS) Japan. National Health and Nutrition Survey, Health Service Bureau, 2012. Available at: <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf> [Last accessed on September 1, 2023]
- 50) Yamana I, Takeno S, Shimaoka H, Yamashita K, Yamada T, Shiwaku H, Hashimoto T, Yamashita Y, Hasegawa S: Geriatric Nutritional Risk Index as a prognostic factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma - retrospective cohort study. *Int J Surg* 56: 44-48, 2018. DOI: 10.1016/j.ijssu.2018.03.052
- 51) Zhang Q, Wang W, Yuan Q, Li L, Wang YC, Chi CZ, Xu CH: Correlation between immune-related adverse events and the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 89(1): 1-9, 2022. DOI: 10.1007/s00280-021-04375-2
- 52) Health Japan 21 (the second term), Interim Report (Summary). Available at: <https://www.mhlw.go.jp/content/000378312.pdf> [Last accessed on September 1, 2023]

- 53) Yuan Q, Du M, Loehrer E, Johnson BE, Gainor JF, Lanuti M, Li Y, Christiani DC: Postdiagnosis BMI change is associated with non-small cell lung cancer survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 31(1): 262-268, 2022. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0503
- 54) Shao Y, Cao W, Gao X, Tang M, Zhu D, Liu W: Pretreatment "prognostic nutritional index" as an indicator of outcome in lung cancer patients receiving ICI-based treatment: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 101(43): e31113, 2022. DOI: 10.1097/MD.00000000000031113
- 55) Roxburgh CS, McMillan DC: Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol* 6(1): 149-163. 2010. DOI: 10.2217/fon.09.136.
- 56) Gupta D, Lis CG: Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 9: 69, 2010. DOI: 10.1186/1475-2891-9-69
- 57) Xu S, Lai R, Zhao Q, Zhao P, Zhao R, Guo Z: Correlation between immune-related adverse events and prognosis in hepatocellular carcinoma patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Front Immunol* 12: 794099, 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.794099
- 58) Sonehara K, Tateishi K, Araki T, Komatsu M, Yamamoto H, Hanaoka M: Prognostic value of the geriatric nutritional risk index among patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer who subsequently underwent immunotherapy. *Thorac Cancer* 12(9): 1366-1372, 2021. DOI: 10.1111/1759-7714.13909
- 59) Galli G, De Toma A, Pagani F, Randon G, Trevisan B, Prelaj A, Ferrara R, Proto C, Signorelli D, Ganzinelli M, Zilembo N, de Braud F, Garassino MC, Lo Russo G: Efficacy and safety of immunotherapy in elderly patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 137: 38-42, 2019. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.08.030
- 60) Lichtenstein MRL, Nipp RD, Muzikansky A, Goodwin K, Anderson D, Newcomb RA, Gainor JF: Impact of age on outcomes with immunotherapy in patients with

- non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 14(3): 547-552, 2019. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.11.011
- 61) Karayama M, Inoue Y, Yasui H, Hozumi H, Suzuki Y, Furuhashi K, Fujisawa T, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Suda T: Association of the Geriatric Nutritional Risk Index with the survival of patients with non-small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy. *BMC Pulm Med* 21(1): 409, 2021. DOI: 10.1186/s12890-021-01782-2
- 62) Blohmer JU, Dunst J, Harrison L, Johnston P, Khayat D, Ludwig H, O'Brien M, Van Belle S, Vaupel P: Cancer-related anemia: biological findings, clinical implications and impact on quality of life. *Oncology* 68: 12-21, 2005. DOI: 10.1159/000083129
- 63) Knight K, Wade S, Balducci L: Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med* 116 Suppl 7A: 11S-26S, 2004. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.12.008
- 64) Paitan V, Alcarraz C, Leonardo A, Valencia G, Mantilla R, Morante Z, Oscanoa TJ, Mas L: [Anemia as a prognostic factor in cancer patients]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 35(2): 250-258, 2018. DOI: 10.17843/rpmesp.2018.352.3171
- 65) Berner F, Bomze D, Diem S, Ali OH, Fässler M, Ring S, Niederer R, Ackermann CJ, Baumgaertner P, Pikor N, Cruz CG, van de Veen W, Akdis M, Nikolaev S, Läubli H, Zippelius A, Hartmann F, Cheng HW, Hönger G, Recher M, Goldman J, Cozzio A, Früh M, Neefjes J, Driessen C, Ludewig B, Hegazy AN, Jochum W, Speiser DE, Flatz L: Association of checkpoint inhibitor-induced toxic effects with shared cancer and tissue antigens in non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol* 5(7): 1043-1047, 2019. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0402
- 66) Teraoka S, Fujimoto D, Morimoto T, Kawachi H, Ito M, Sato Y, Nagata K, Nakagawa A, Otsuka K, Uehara K, Imai Y, Ishida K, Fukuoka J, Tomii K: Early immune-related adverse events and association with outcome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab: a prospective cohort study. *J Thorac Oncol* 12(12): 1798-1805, 2017. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.08.022

- 67) Zhong L, Wu Q, Chen F, Liu J, Xie X: Immune-related adverse events: promising predictors for efficacy of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Immunol Immunother* 70(9): 2559-2576, 2021. DOI: 10.1007/s00262-020-02803-5
- 68) Jiri B, Petr H, Karolina H, Monika B, Juraj K, Michal H, Marketa C, Petra Z, Jana K, Leona K, Marek S, Martin S :Serious immune-related adverse events are associated with greater efficacy of nivolumab therapy against non-small cell lung cancer. *In Vivo* 37(5): 2229-2236, 2023. DOI: 10.21873/invivo.13324