

令和 5 年 5 月 28 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10926

研究課題名（和文）タキサン系薬剤治療中の乳がん患者が体験する全身性浮腫のマネジメント指標の探索

研究課題名（英文）Exploratory search for management indicators of generalized edema experienced by breast cancer patients undergoing treatment with taxanes.

研究代表者

井沢 知子（Izawa, Tomoko）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：50538436

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：ドセタキセルで治療中の乳がん患者の全身浮腫の実態、QOLへの影響、関連因子を定量的に評価することを目的とし、2019年9月から2022年4月にかけて前向きコホート研究を実施した。37例の患者に対して、治療開始時から治療後2ヶ月後までの計5回調査した。浮腫のある患者とない患者のQOLを比較した。関連因子の探索にロジスティック回帰分析を行った。全身性浮腫は患者の66%で発症し、治療終了時に最も多く出現していた。全身性浮腫のある患者は、ない患者に比べて、治療後1カ月に身体面、活力、精神面においてより苦痛を経験していた。高いBMIおよび高脂肪が全身性浮腫と関連があることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ドセタキセルの化学療法に伴う全身性浮腫の発生頻度や部位、時期などを定量的に評価したものは少ないため、今回の研究結果は、新たな知見であると考えられる。また浮腫を体験している患者の生活面の支障や、関連要因について高脂肪や高BMI患者にみられる傾向を示すことができ、ハイリスク患者を特定することが出来た。今後の治療を行う患者に対して、事前に情報提供を行い、患者へのセルフマネジメントを促す患者指導が行うことが重要であり、より詳細な情報を提供できる点では、意義が大きいと考えられる。

研究成果の概要（英文）：We aimed to quantitatively assess the systemic edema, QOL, and related factors in patients with breast cancer being treated with docetaxel. We performed a prospective cohort study between September 2019 and April 2022. 37 patients were enrolled. Patients were examined from the start to 2 months later. We also compared the QOL of patients with and without edema. Logistic regression analysis was used to identify related factors. Systemic edema developed in 66% of the participants, and it was most prevalent at the end of treatment. Participants with systemic edema experienced more physical, vital, and emotional distress 1 month after treatment than those without. Body mass index and fat mass were associated with systemic edema. Systemic edema developed after treatment and might increase distress in patients with high BMI and body fat.

研究分野：がん看護

キーワード：全身性浮腫 乳癌患者 ドセタキセル QOL

1. 研究開始当初の背景

パクリタキセルとドセタキセルは、細胞毒性抗がん剤の微小管阻害剤に属し、乳がんの治療において重要な薬剤である。ドセタキセルは、全身性浮腫の副作用があることが知られているが、先行研究の多くは上肢リンパ浮腫に焦点を当てたものであり、治療開始時からの全身性浮腫の特徴（発症時期や部位など）については十分に調査されていない。

更に、全身性浮腫が投与期間中の Quality of Life (QOL) に及ぼす影響を評価した研究は殆どない。また、化学療法を受ける患者は、味覚障害や体調の変化により食事摂取量が変化する。特に、ドセタキセル治療を受ける乳がん患者では、味覚障害や食欲不振が起こることが報告されている。このような状況下で、患者は浮腫の発生を助長するような味付けや塩分を含む食事を好むことが考えられる。しかし、食事と浮腫発生との関係についても不明であり、全身性浮腫の関連要因についても十分に調査されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ドセタキセル治療を受けた乳がん患者において、全身性浮腫を定量的に解析し、食事などの関連因子や QOL への影響を検討することである。

3. 研究の方法

【対象者と調査期間】

・京都大学医学部附属病院乳腺外科において、2019年9月から2022年4月の間にドセタキセル治療を受けた乳がん患者を対象に、前向きコホート研究を実施した。対象は、主治医が本試験への参加に適していると判断した20歳以上の女性で、腎機能や心機能、高血圧の既往症がある場合でも治療実施対象として判断された場合や、過去にアントラサイクリン系などの薬剤による抗がん剤化学療法を受けたことがある場合も含んだ。主治医が試験に適さないと判断した場合や、すでに浮腫があることを自覚している患者は除外した。参加者全員から書面によるインフォームドコンセントを行い同意を得た。施設の倫理委員会による審査を受けて実施した。

【調査方法と調査内容】

・治療開始時、治療中、治療終了時、治療終了後1、2ヶ月の5つの時点を調査した。5時点において、体組成計による体水分量の測定、血液データ、QOL調査票を収集した。栄養調査は、治療開始時と終了時の2回、管理栄養士によって栄養指導と共に行われた。属性として年齢、病期、化学療法レジメン、配偶者の有無、雇用形態、学歴、経済状況、飲酒歴、喫煙歴、浮腫発症歴を収集した。化学療法中に医師の判断で利尿剤が投与された場合もそのエピソードを記述した。

・全身性浮腫は、体組成計 (Inbody 770, Inbody Japan Co, Ltd., Tokyo, Japan) を用いて、生体電気インピーダンス法により、体格と体組成を測定した。体脂肪量と筋肉量も測定した。

・ドセタキセル投与前の栄養状態と全身浮腫を評価するため、総蛋白、アルブミン、ヘモグロビン、尿素窒素、クレアチニンクリアランス、亜鉛の血液データを測定した。

・参加者の食生活は、日本の質問紙「簡易型自記式食事歴質問票 (BDHQ)」を用いて評価した。これは、栄養価計算式を用いて約30種類の栄養素と50種類の食品の消費量を計算することで検証されたものである。BDHQからエネルギー、炭水化物、タンパク質、脂肪、亜鉛の摂取量を収集した。

・参加者の QOL は、治療中のがん患者の QOL を評価するために用いられる QOL-Anti-Cancer Drug (QOL-ACD) スケールを用い、22項目からなる自記式質問紙により評価した。得られるスコアは22~110点で、スコアが高いほど高い QOL を示す。下位尺度は活力、身体的側面、精神的側面、社会的側面からなり、内部妥当性が実証されている。

・ドセタキセル投与中の乳がん患者における浮腫の発生率の過去の報告に基づき、栄養指導が含まれる場合の帰無仮説を0.47、対立仮説を0.25と設定した。片側検定を0.05、検出力を0.8、脱落率を0.8、二項検定を用いると必要な参加者数は33人と算出された。

【解析方法】

・全身性浮腫を定量的に評価するための評点システムはまだ確立されていない。そこで我々は独自の方法で全身浮腫を評価した。CTCAE ver5.0の「四肢の浮腫」を参考に、水分量の増加率で浮腫を評価した。治療開始から治療終了2ヶ月後までの期間、同一部位(患肢、健肢、患側下肢、健側下肢、体幹)の水分量の増加率を算出し、「四肢の浮腫」のCTCAE ver5.0に準じて、ベースラインからの水分量の増加率が5%以下をGrade 0、5~10%の増加をGrade 1、10~30%の増加をGrade 2、30%超の増加をGrade 3と定義した。参加者は、各身体部位でGrade2以上の場合、全身性浮腫があると判断した。

各身体部位の水分量の増加を測定し、浮腫の有無を二値化した。次に、全身性浮腫に影響を与

える可能性のある因子として、参加者の背景と体脂肪率、筋肉量、血液データ、各栄養素の摂取量を用いてロジスティック回帰分析を実施した。治療開始後の各時点で、浮腫のある参加者となない参加者の QOL の各下位尺度のスコアを Student t-test を用いて比較した。解析には SPSS v.27.0 (IBM, Inc., Armonk, NY, USA)を使用した。有意水準は5%とした。

4. 研究成果

【対象者】

・試験期間中、ドセタキセル 75mg/m² を4~8 サイクル投与した患者は65名であった。このうち試験参加の拒否や中断、除外基準のいずれかに該当したものを除く37名の患者が最終的に研究に参加した。参加者の年齢の中央値は52歳（最小25~最大73歳）。30人（81%）が片側、7人（19%）が両側の乳がんであった。病期に関しては、II期が最も多かった（18名；49%）。参加者のうち15名（41%）が術前の化学療法としてドセタキセルを4サイクル、15名（41%）が術後補助療法を4サイクル、7名（19%）が転移性疾患の治療として5~8サイクル投与された。参加者のうち18名（49%）が閉経前、19名（51%）が閉経後であった。8名（22%）の参加者に本調査中にアルコール摂取歴があった。4名（11%）が試験期間中に医師から利尿剤（フロセミド 10mg または 20mg）を処方されており、いずれの場合も治療期間終了後の最初の1ヶ月間であった。

【浮腫の発生実態】

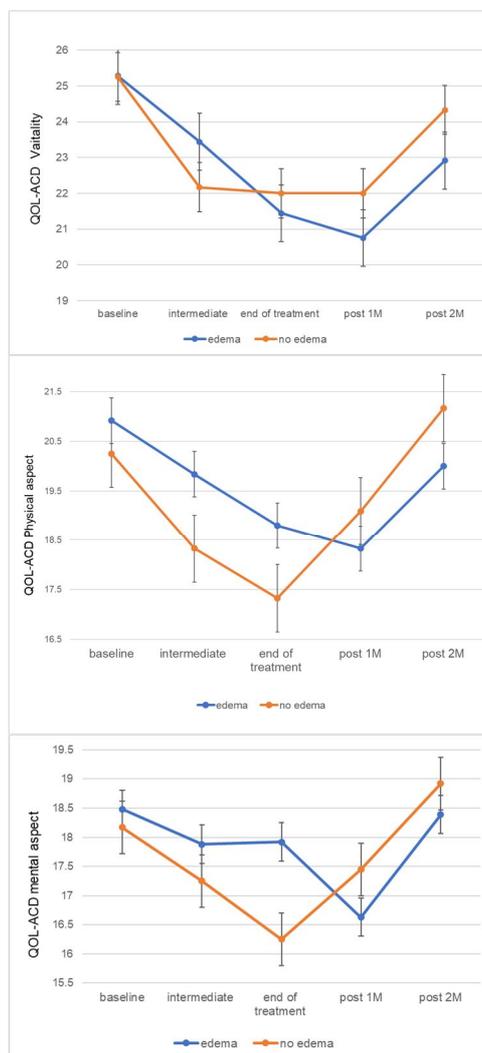
・本研究では、乳がんの部位に応じて、上肢を患側、健側とした。両側乳がんの場合、今回の研究期間で治療する乳がんの部位を患側とした。治療後1ヶ月の浮腫の有病率は、患側（24%）が非患側腕（11%）より高かった。全身性の浮腫は上肢よりも下肢でより頻繁に発生し、下肢の Grade2 および 3 の有病率は、治療終了後1ヶ月でそれぞれ30%および14%であった。37名の参加者の浮腫の発生状況を調査した後、いずれかの部位に Grade2 以上の全身性浮腫が発生したタイミングを決定した。全身性浮腫は治療中に4名（11%）に発生し、治療終了時に最も多く発生した（14名；38%）。7名（19%）の参加者は、治療終了後1ヶ月経っても全身性浮腫を有していた。試験期間中、12名（32%）の参加者では全身性浮腫は見られなかった。全体として、試験期間中に25名（66%）の参加者に全身性浮腫が発現した。

【QOL】

・図は、浮腫が生じた参加者と生じなかった参加者の QOL の各サブスケールのスコアを示した。両群間に有意な差は見られなかった。しかし、活力と身体的・精神的側面については、治療終了1ヵ月後に浮腫あり群のスコアが最も低かった（活力：浮腫あり群 平均（SD）20.8（5.4） vs. 浮腫なし群 平均（SD）22（5.1）、身体的側面：浮腫あり群 平均（SD）18.3（4.3） vs 浮腫なし群平均（SD）19.1（4.1）、精神的側面：浮腫あり群 平均（SD）16.6（4.6） vs 浮腫なし群平均（SD）17.5（4.2））両群は治療終了2ヵ月後にはスコアは回復していたが、浮腫あり群のスコアは、浮腫なし群より依然としてスコアが低い傾向にあった。社会的側面においては、両群の推移にも差はみられなかった。

【関連要因】

・各変数と全身性浮腫との関係をロジスティック回帰分析で解析した。ベースライン時の体脂肪量（オッズ比（OR）1.217、95%信頼区間（CI）1.006-1.472、 $p=0.044$ ）BUN（OR 1.345、95%CI 1.001-1.808、 $p=0.049$ ）BMI（OR 1.388、95%CI 0.997-1.932、 $p=0.052$ ）には関連が認められたが、栄養素摂取には関連は確認されなかった。飲酒歴は OR



7.33(95% CI 0.814-0.076)であったが、有意差は見られなかった。

本研究は、ドセタキセルによる全身性浮腫を、治療に関連する一連の時点における水分量を精密に測定し浮腫の発生をより明確にし、患者のQOL、関連因子への影響を明らかにした。本研究では、全身性浮腫の発生率は66%で、治療終了後から発生する傾向があり、特に下肢に発生することが多いことが示された。医療従事者は、治療前に患者に、全身性浮腫のおおよその発生頻度や増強してくる時期などを具体的に説明することが重要である。特に、全身性浮腫の関連因子である体脂肪やBMIが高い患者には、浮腫が出現する可能性が高く、特に下肢に多く発生する傾向があることを説明し、自己管理を行うよう教育する必要がある。医療従事者は、化学療法中だけでなく、その後も副作用が持続する可能性があることを認識し、浮腫による患者の日常生活への影響を軽減できるように努めることが重要である。

【引用文献】

- ・ Japanese Breast Cancer Society. Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guidelines for Breast Cancer. Tokyo: Kanehara Publishing; 2002.
- ・ Ohsumi S, Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Suemasu K, Kuranami M, et al. Subjective and objective assessment of edema during adjuvant chemotherapy for breast cancer using taxane-containing regimens in a randomized controlled trial: the National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 02. *Oncology* 2012;82:131-8. doi:10.1159/000336480.
- ・ Brønstad A, Berg A, Reed RK. Effects of the taxanes paclitaxel and docetaxel on edema formation and interstitial fluid pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H963-8. doi:10.1152/ajpheart.01052.2003.
- ・ Wamsteker WH, Robbeson C, Nijs J, Hoelen W, Meeus M. The effect of docetaxel on developing oedema in patients with breast cancer: a systematic review. *Eur J Cancer Care* 2016;25:269-79. doi:10.1111/ecc.12261.
- ・ Japan Lymphedema Study Group. Prevention and treatment. In: Japan Lymphedema Study Group, editors. *Lymphoedema Clinical Practice Guidelines*. Tokyo: Kanehara Publishing; 2018. p. 18-28. [in Japanese]
- ・ Zhenhua Z, Xiwen Z, Shuntai C, Juling J, Runzhi Q, Xing Z, et al. Taxane-based chemotherapy and risk of breast cancer-related lymphedema: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2019;98:e16563. doi:10.1097/MD.00000000000016563.
- ・ Aoishi Y, Oura S, Nishiguchi H, Hirai Y, Miyasaka M, Kawaji M, et al. Risk factors for breast cancer-related lymphedema: correlation with docetaxel administration. *Breast Cancer* 2020;27:929-37. doi:10.1007/s12282-020-01088-x.
- ・ Park S, Lee JE, Yu J, Paik H-J, Ryu JM, Kim I, et al. Risk factors affecting breast cancer-related lymphedema: serial body weight change during cyclophosphamide followed by taxane. *Clin Breast Cancer* 2018;18:49-54. doi:10.1016/j.clbc.2017.06.003.
- ・ Jung GH, Kim JH, Chung MS. Changes in weight, body composition, and physical activity among patients with breast cancer under adjuvant chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs* 2020;44:101680. doi:10.1016/j.ejon.2019.101680.
- ・ Ijma I, Renken RJ, Gietema JA, Slart RHJA, Mensink MGJ, Lefrandt JD, et al. Changes in taste and smell function, dietary intake, food preference, and body composition in testicular cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy. *Clin Nutr* 2017;36:1642-8. doi:10.1016/j.clnu.2016.10.013.
- ・ Lim SM, Han Y, Kim, Park HS. Utilization of bioelectrical impedance analysis for detection of lymphedema in breast cancer survivors: a prospective cross-sectional study. *BMC Cancer* 2019;19:669. doi:10.1186/s12885-019-5840-9.
- ・ Kobayashi S, Honda S, Murakami K, Sasaki S, Okubo H, Hirota N, et al. Both comprehensive and brief self-administered diet history questionnaires satisfactorily rank nutrient intakes in Japanese adults. *J Epidemiol* 2012;22:151-9. doi:10.2188/jea.je20110075.
- ・ Kurihara M, Shimizu H, Tsuboi K, Kobayashi K, Murakami M, Eguchi K, et al. Development of quality of life questionnaire in Japan: quality of life assessment of cancer patients receiving chemotherapy. *Psycho-Oncol* 1999;8:355-63. doi:10.1002/(SICI)10991611(199907/08)8:4<355::AID-PON401>3.0.CO;2-I.
- ・ U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); 2017.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 井沢知子	4. 巻 4
2. 論文標題 タキサン系抗がん剤による浮腫の治療とケア	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本リンパ浮腫治療学会誌	6. 最初と最後の頁 38-41
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 井沢知子、山本瀬奈、荒尾晴恵
2. 発表標題 リンパ浮腫の重症化予防の指導を受けた乳がん患者におけるセルフマネジメントスキルの実態と関連要因
3. 学会等名 第29回日本乳癌学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Izawa T, Kobayashi A, Nakatani M, Kawaguchi N, Kawashima M, Shide K, Takashima S, Mori Y, Yamazaki K, Arai H.
2. 発表標題 Quantitative Assessment of Docetaxel-Induced Systemic Edema and its Relationship with the Quality of Life and Nutritional Status of a Patient with Early-Stage Breast Cancer: A Case Report
3. 学会等名 5th Asian Oncology Nursing Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井沢知子
2. 発表標題 タキサン系抗がん剤による浮腫の治療とケア
3. 学会等名 第4回日本リンパ浮腫治療学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	荒尾 晴恵 (Arao Harue) (50326302)	大阪大学・大学院医学系研究科・教授 (14401)	
研究分担者	山崎 和裕 (Yamazaki Kazuhiro) (50464227)	京都大学・医学研究科・講師 (14301)	
研究分担者	幣 憲一郎 (Shide Kenichiro) (60538643)	京都大学・医学研究科・技術職員 (14301)	
研究分担者	森 由希子 (Mori Yukiko) (80456863)	京都大学・医学研究科・講師 (14301)	
研究分担者	川島 雅央 (Kawashima Masahiro) (80766676)	京都大学・医学研究科・助教 (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------