

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：13802

研究種目：奨励研究

研究期間：2020～2020

課題番号：20H01065

研究課題名 フルオロウラシル投与患者における眼障害の発症率とその要因の解明

研究代表者

森下 由加里 (Morishita, Yukari)

浜松医科大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：本研究では、すでに眼症状の副作用が報告されているS-1投与患者とフルオロウラシル（5-FU）投与患者における眼障害の発現リスクを比較することで5-FUの投与と眼障害の発現リスクの関連を明らかにすることを目的とした。我々は2008年1月1日～2017年12月31日に、浜松医科大学医学部附属病院を入院または外来受診したすべての患者とし、5-FUの処方とS-1の処方における眼障害リスクの比較を行った。その結果、統計学的には有意ではないものの、5-FUの処方における眼障害の発現リスクはS-1群と比較して低い傾向に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

本研究の実施により、フルオロウラシル（5-FU）投与患者における眼障害の発現頻度およびそのリスク因子を明らかにすること、さらに、5-FUの涙液移行率との関連を解明することで、5-FUによる眼障害の早期発見が可能となり、眼障害の重症化による患者QOLの低下防止につながる。

研究分野：臨床薬学

キーワード：フルオロウラシル 有害作用 コホート研究

1. 研究の目的

フルオロウラシル(5-FU)製剤であるテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(S-1)による副作用として、25.3%の患者において流涙、結膜炎、角膜炎などの眼障害が起こるとの報告がある(Gastric Cancer. 19:894-901)。これらの眼障害は、涙液中に分泌された5-FUが角膜上皮細胞などの核酸合成を阻害することで発現し、重症化による著明な視力低下や、患者のQOLの大幅な低下が問題となる。一方で、5-FUの流涙・結膜炎の発現に関する報告は乏しい。また、5-FUは多様な癌種の治療に使用されているが、眼障害の発現頻度と治療法間での違いについては明らかではない。さらに、5-FU投与患者における眼障害の発現と涙液中5-FU濃度の関連については報告がない。本研究では、5-FU投与患者における眼障害の発現率およびリスク因子について明らかにするとともに、5-FUの涙液移行率と眼障害の発現との関連を解明することを目的とする。本研究の実施により、5-FU投与患者における眼障害の発現頻度およびそのリスク因子を明らかにすること、さらに、5-FUの涙液移行率との関連を解明することで、5-FUによる眼障害の早期発見が可能となり、眼障害の重症化による患者QOLの低下防止につながる。

2. 研究成果

我々は単施設・レトロスペクティブコホート研究を実施した。対象は2008年1月1日~2017年12月31日に浜松医科大学医学部附属病院を入院または外来受診したすべての患者とし、データソースには臨床研究データベースシステム(D-D)を用いた。曝露(Exposure)は「5-FUの処方」(5-FU群)、アウトカムは「(眼障害)角膜炎・結膜炎などの診断または人工涙液等点眼薬の新規処方」とした。また、対象群を「S-1の投与」(S-1群)に設定し、各群における眼障害の発現リスクを比較した。Odd比(95%信頼区間)の算出にはLogistic regressionを用いた。すべての患者のうち5-FU群およびS-1群はそれぞれ、851名および1527名であった。そのうち、眼障害が確認された患者は、5-FU群およびS-1群でそれぞれ、62名(7.2%)および130名(8.5%)であり、Odd比(95%信頼区間)は、0.86(0.61-1.18)であった。統計学的には有意ではないものの、5-FU群における眼障害の発現リスクはS-1群と比較して低い傾向にあることが示唆された。しかし、今回の解析では、十分な交絡因子の調整で実施できていないこと、検出力が不十分であることから、より大きいポピュレーションを用いた解析および適切な交絡因子の影響を調整する必要性が考えられる。

また、本研究では、5-FU投与患者における眼障害の発現率およびリスク因子について明らかにするとともに、5-FUの涙液移行率と眼障害の発現との関連を解明することを目的としていたが、涙液中の5-FU濃度の測定、5-FUの涙液移行率を評価するまでは至っていない。しかし、5-FUの涙液移行率を評価することは眼障害の重症化を防ぐために重要だと考える。方法としては、まず5-FU投与患者の血液および涙液を採取し、5-FU濃度をLC-MS/MS法により測定する。その数値をもとに5-FUの涙液への移行性を評価しようと考えている。5-FUは多くの癌種の治療に用いられている薬剤であり、眼障害の副作用は患者のQOLの低下につながる。5-FUの涙液移行率と眼障害の発現との関連を解明することで眼症状発現の可能性を探索し、

早期発見、早期対応が可能となり、5-FU による治療が必要な患者へ適切な医療の提供につながると考える。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------