

学位論文審査結果の報告書

氏 名 酒井 清裕

生 年 月 日 昭和 56 年 3 月 16 日

本 籍 (国 籍) 広島県

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 医 第 1250 号

学位授与の条件
(博士の学位) 学位規程第5条該当

論 文 題 目

Incidence of carnitine deficiency in patients with cancer
pain: A pilot study

(がん疼痛とカルニチン欠乏症との関連についての探索的研究)

学位論文受理日 2017年 11月 11日

学位論文審査終了日 2018年 1月 18日

審 査 委 員 (主 査) 菰池 佳史



(副主査) 伊木 雅之



(副主査) 三井 良之



(副 査)



指 導 教 員 小山 敦子



論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

糖尿病や線維筋痛症などの非がん患者において、疼痛とカルニチン欠乏症との関連が報告されており、その機序は神経線維の再生や筋組織への血流の増加などとされている。がん患者においては化学療法による末梢神経障害がカルニチンの投与により改善したという報告もあるが、海外のがん診療ガイドラインにおいては、カルニチンを化学療法による末梢神経障害の予防に使用すべきでないとしているものもあり、結論が一定していない。がん疼痛は進行がんにおいては3分の2以上の患者が経験する、迅速な対応が必要とされる症状であるが、調査した範囲内では、カルニチン欠乏症とがん疼痛との関連性を示唆する研究は無い。がん疼痛患者におけるカルニチン欠乏症の頻度を調査し、カルニチン欠乏症と患者の背景因子との関連性を調査するために本探索的研究を行った。

【方法】

がん疼痛を有する50名のがん患者の血中カルニチン濃度の測定を行い、カルニチン欠乏症の頻度、カルニチン欠乏症と種々の症状や血液検査データなどの背景因子との関連性を多重ロジスティック回帰分析で検討した。

【結果】

50名のうちカルニチン欠乏症を示した患者は9名であった。多変量解析結果でカルニチン欠乏症は疼痛との有意な関連性は認めなかったが、CRP上昇との有意な関連を認めた ($p=0.039$)。

【考察】

非がん領域の先行研究でカルニチン投与がCRPの低下につながったという研究がある。がん疼痛治療におけるカルニチン投与の有用性は、現時点においては化学療法に伴う末梢神経障害性疼痛への報告など限定的なものであり、臨床においても予防的に投与されることは推奨されていないが、本研究の結果と過去の報告からは、CRPの上昇を示すがん疼痛患者においてはカルニチン投与により抗炎症効果によるCRPの低下とそれに伴い疼痛の緩和を得られるかもしれないという仮説を考えた。

【結論】

がん疼痛患者にカルニチン欠乏症が生じた結果、抗炎症作用の低下からCRP上昇を招くとともに、疼痛の増強に至っている可能性があると考えた。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2017年2月7日 公 表 (DOI: 10.3892/mco.2017.1159)	博士学位論文 Molecular and Clinical Oncology
	Incidence of carnitine deficiency in patients with cancer pain: A pilot study	
	全 文	2017年2月7日 online 掲載

論文審査結果の要旨

1) 論文内容の要旨

【目的】糖尿病や線維筋痛症などの非がん患者において、疼痛とカルニチン欠乏症との関連が報告されており、その機序は神経線維の再生や筋組織への血流の増加などとされている。がん患者においては化学療法による末梢神経障害がカルニチンの投与により改善したという報告もあるが、海外のがん診療ガイドラインにおいては、カルニチンを化学療法による末梢神経障害の予防に使用すべきでないとしているものもあり、結論が一定していない。がん疼痛は進行がんにおいては3分の2以上の患者が経験する、迅速な対応が必要とされる症状であるが、調査した範囲内では、カルニチン欠乏症とがん疼痛との関連性を示唆する研究は無い。がん疼痛患者におけるカルニチン欠乏症の頻度を調査し、カルニチン欠乏症と患者の背景因子との関連性を調査するために本探索的研究を行った。

【方法】がん疼痛を有する50名のがん患者の血中カルニチン濃度の測定を行い、カルニチン欠乏症の頻度、カルニチン欠乏症と種々の症状や血液検査データなどの背景因子との関連性を多重ロジスティック回帰分析で検討した。

【結果】50名のうちカルニチン欠乏症を示した患者は9名であった。多変量解析結果でカルニチン欠乏症は疼痛との有意な関連性は認めなかったが、CRP上昇との有意な関連を認めた($p=0.039$)。

【考察】非がん領域の先行研究でカルニチン投与がCRPの低下につながったという研究がある。がん疼痛治療におけるカルニチン投与の有用性は、現時点においては化学療法に伴う末梢神経障害性疼痛への報告など限定的なものであり、臨床においても予防的に投与されることは推奨されていないが、本研究の結果と過去の報告からは、CRPの上昇を示すがん疼痛患者においてはカルニチン投与により抗炎症効果によるCRPの低下とそれに伴い疼痛の緩和を得られるかもしれないという仮説を考えた。

【結論】がん疼痛患者にカルニチン欠乏症が生じた結果、抗炎症作用の低下からCRP上昇を招くとともに、疼痛の増強に至っている可能性があると考えた。

本研究はがん疼痛患者におけるカルニチン欠乏症の頻度を調べた初めての研究である。痛みは多くのがん患者が経験する症状であり、診断時の有病率は30%、進行期に入ると有病率は90%にまで増加する。がん疼痛はNSAIDsやオピオイドで治療されるが、オピオイドには吐き気、便秘、眠気などの有害事象も多いため、これらの副作用が少ないがん疼痛対策の選択肢となりうる新たな物質を探求することは将来のがん疼痛治療に関して必須である。そこで、非がん領域では疼痛とその欠乏症との関連があるとされている低分子アミノ酸誘導体で、75%は食事から、残りの25%は肝臓、腎臓、脳で合成されるカルニチンに着目し、カルニチン欠乏症とがん患者の背景因子との関連性を調査するために本探索的研究が行われた。結果として、カルニチン欠乏症はがん疼痛との有意な関連性は認めなかったが、CRP上昇との有意な関連を認め、CRPの上昇を示すがん疼痛患者においてはカルニチン投与により抗炎症効果によるCRPの低下とそれに伴う疼痛の緩和を得られるかもしれないという仮説が得られた。本研究を礎として、今後、新たな治療戦略としての発展性につながる極めて重要な知見と考えられ、研究論文として価値のあるものと考えられる。

論文審査結果の要旨

2) 審査結果の要旨

本論文に対する最終試験は、平成29年12月27日午後4時から第9講義室で実施された。申請者は日常臨床で多忙である中で、本領域における診療上の問題点を常日頃から意識し、その中から特に必要とされるテーマを選び、少しずつ研究成果を積み重ねていき、臨床的に有意義な研究を行った。最終試験では著者から本研究を行うに至った背景、対象と方法、結果と考察が発表され、それに対して主査である私、菰池の司会進行により副主査である伊木、三井両教授がいくつかの疑問点を質した。三井教授からは、臨床的にカルニチン欠乏と筋肉誘拐疾患との関連は良く経験するが、カルニチン欠乏とニューロパチーとの関連についてはどうか、その機序についてはどのように考えられるのか、カルニチンとCRPとの相関からカルニチンの鎮痛に対する効果について考えられていることは何か、CPKとの関連については検討しなかったのかなど、カルニチンとがん疼痛の関連が示唆されるような臨床的側面を問うた。伊木教授からは、研究のデザインや症例数設定の根拠、本研究におけるカルニチン欠乏症の頻度(18%)と先行研究における頻度(80%)の差についてはどのように考えるのか、カルニチン欠乏頻度のOdds比ではなく95%信頼区間はどうか、患者背景の詳細、多重ロジスティック回帰分析で5つの因子を選択したがその因子数の根拠は何かなど、研究結果の信頼性に関わる研究デザインを中心とした事項を問うた。最後に私から研究計画を立てる上で臨床統計家の関与の有無や同意取得の方法、がん疼痛の具体的な内容(神経障害性疼痛が含まれるかどうか)、今回の症例ではパクリタキセルなど抗がん剤による神経障害性疼痛の関与が解析結果に影響を与えなかったのか、CRPの上昇と疼痛との関連、本研究から得られた仮説を今後どのように発展させるかを問うた。加えて伊木教授から指導教員に対して、当該分野では、Pilot Studyを学位論文とするだけの価値あるものであると考えるかとの質問があった。これらの質問に対して発表者はこれまでの先行研究の結果とその問題点を踏まえた上で、極めて適格に応答した。また、論文内容および質疑応答からも、現在日本人の死因の1位を占めるがん患者の2/3以上が経験するとされるがん疼痛対策に対して、オピオイド以外の副作用の少ない薬剤による新たなアプローチが喫緊の課題であり、本研究を礎として新たな臨床的に意義のある研究仮説につながる発展性のある成果であることが確認された。したがって、主査・福主査は合議の上、提出された学位論文が確かに酒井清裕氏の研究成果であること、同氏が学位授与にふさわしい心療内科・緩和ケア医としての技量と研究遂行能力を持つものと判断し、最終試験を合格と判定した。

3) 最終試験の結果：合格

4) 学位授与の可否：可