

## 論文内容要旨

報告 番号	甲 薬 第 236 号	氏 名	組橋 由記
学位論文題目	大腸癌患者における CapeOX 療法による副作用発現の予測に関する研究		
<p>大腸癌における CapeOX 療法は、術後補助化学療法として、再発進行癌に対する初回治療に用いられる重要なレジメンであり、安全に適正に治療を継続することが求められる。適正使用ガイドや添付文書においては、腎機能による減量基準が設定されており、臨床の現場では必要に応じて減量して治療を開始している。しかし、早期に副作用が発現するために、治療延期や投与量の減量を必要とする症例もみられ、患者への指導や副作用対策を行う上で、どのような患者に対して注意すべきかが明らかでない。今回、CapeOX 療法を受ける患者において、早期に副作用を発現する患者を予測するモデルを構築することを目的とした。</p> <p>2010 年～2018 年に徳島赤十字病院において大腸癌と診断され、CapeOX 療法を受けた患者 178 人を対象とし、年齢、性別、身長、体重、体表面積、Body Mass Index、治療目的、投与量、血清クレアチニン値、クレアチニンクリアランス (Ccr)、ヘモグロビン値、乳酸脱水素酵素値、好中球数、リンパ球数、好中球数/リンパ球数 (NLR)、筋肉量、内臓脂肪量、皮下脂肪量、副作用情報、治療スケジュール、減量や治療の延期、中止の情報を収集した。副作用によって 4 コース以内に治療の延期や休薬があった患者は 97 人 (54.5%) であった。尚、本研究は徳島赤十字病院及び徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会の承認を得たのち実施された。</p> <p>早期副作用発現群と非発現群との間で比較検定を行った結果、年齢、身長、体重、体表面積、Ccr、筋肉量、除脂肪体重、オキサリプラチンの投与量、好中球数、NLR、血小板数で有意差があった。次に、早期副作用発現を予測するロジスティック回帰モデルの構築を検討した。ステップワイズ法を用いて説明変数を検討した結果、体重、血清クレアチニン値、体表面積あたりのオキサリプラチンの投与量、カペシタビンの用量、好中球数、血小板数、皮下脂肪が最適な因子として選択された。これらの因子を用いて多変量ロジスティック回帰分析を行い、ROC 曲線下面積 (AUC) を算出したところ、AUC は 0.83 であり、良好な精度を示した。また、カペシタビンの用量を除く他の因子は有意に早期副作用発現と関連を示したことから、これらの因子は CapeOX 療法による早期副作用発現の独立した危険因子であることが示された。次に、より予測精度が高いモデルの構築を目指すため、python 3 の scikit-learn package を使用して nested k-fold cross validation を行った。アルゴリズムとして、サポートベクターマシン、ランダムフォレスト、ロジスティック回帰を用いた。解析の結果、サポートベクターマシンの正解率は <math>0.71 \pm 0.06</math>、ランダムフォレストの正解率は <math>0.70 \pm 0.09</math>、ロジスティック回帰の正解率は <math>0.75 \pm 0.00</math> であり、ロジスティック回帰モデルが最も正解率が高かった。また、ロジスティック回帰モデルの感度は 0.72、特異度は 0.79、陽性的中度は 0.84、陰性的中度は 0.65 であり、副作用発現の的中度が最も高いことが分かった。</p> <p>以上、体重、体表面積あたりのオキサリプラチン投与量、カペシタビンの用量、好中球数、血小板数、皮下脂肪を用いた多変量ロジスティック回帰モデルは CapeOX 療法による早期副作用発現の予測に有益であると考えられた。</p>			