

博士学位論文

<題目>

がん化学療法施行患者における血清チアミン値低下と初期
の精神神経症状の発症要因に関する観察研究

<提出年月日>

2022 年 5 月 17 日

<研究分野・紹介教授>

医薬品情報学 杉浦 宗敏教授

<氏 名>

飯村 洋平

東京薬科大学

目次

略語一覧および用語の定義	1
序論	2
第 1 章 消化器がん化学療法施行患者における血清チアミン値と精神神経症状発現リスクの検討	
1-1 背景・目的	6
1-2 方法	8
1-3 結果	10
1-4 考察	14
1-5 小括	16
第 2 章 血液がん化学療法施行患者における血清チアミン値と精神神経症状発現リスクの検討	
2-1 背景・目的	17
2-2 方法	18
2-3 結果	21
2-4 考察	25
2-5 小括	26
第 3 章 消化器がんおよび血液がん化学療法施行患者における血清チアミン値の変動と精神神経症状の発症時期、発症リスク要因に関する検討	
3-1 背景・目的	27
3-2 方法	28
3-3 結果	32
3-4 考察	44
3-5 小括	47
総括	48
謝辞	49
引用文献	50

略語一覧および用語の定義

略語	英語表記	日本語訳
5-FU	5-Fluorouracil	5-フルオロウラシル
CPA	Cyclophosphamide	シクロホスファミド
WE	Wernicke–Korsakoff syndrome	ウェルニッケ・コルサコニコフ症候群
HDS-R	Hasegawa Dementia Scale- Revised	長谷川式簡易知能評価スケール
PS	Performance status	パフォーマンスステータス
BMI	Body mass index	ボディマス指数
FOLFOX	Oxaliplatin, levofolinate, and 5-FU regimen	オキサリプラチン、ロイコボリン、5-FU を組み合わせた抗がん薬レジメン
FOLFIRI	Irinotecan, levofolinate, and 5-FU regimen	イリノテカン、ロイコボリン、5-FU を組み合わせた抗がん薬レジメン
R-CHOP	Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone regimen	リツキシマブ、シクロホスファミド、 ドキソルビシン、ビンクリスチン、プ レドニゾロンを組み合わせた抗がん 薬レジメン
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影

序論

血清チアミン値の低下は記憶障害¹⁾、認知機能障害^{2,3)}、気分障害⁴⁾やうつ症状⁵⁾といった様々な精神神経症状を誘発することが知られている。特に、がん化学療法施行患者においては摂食障害によるチアミンの絶対的不足、がん細胞の細胞代謝促進、がん化学療法によるチアミンの消費促進や活性低下によって血清チアミン値が低下しやすい傾向にある⁶⁻⁹⁾。がん・がん化学療法がチアミンに与える影響と精神神経症状の概要を Figure 1. に示す。

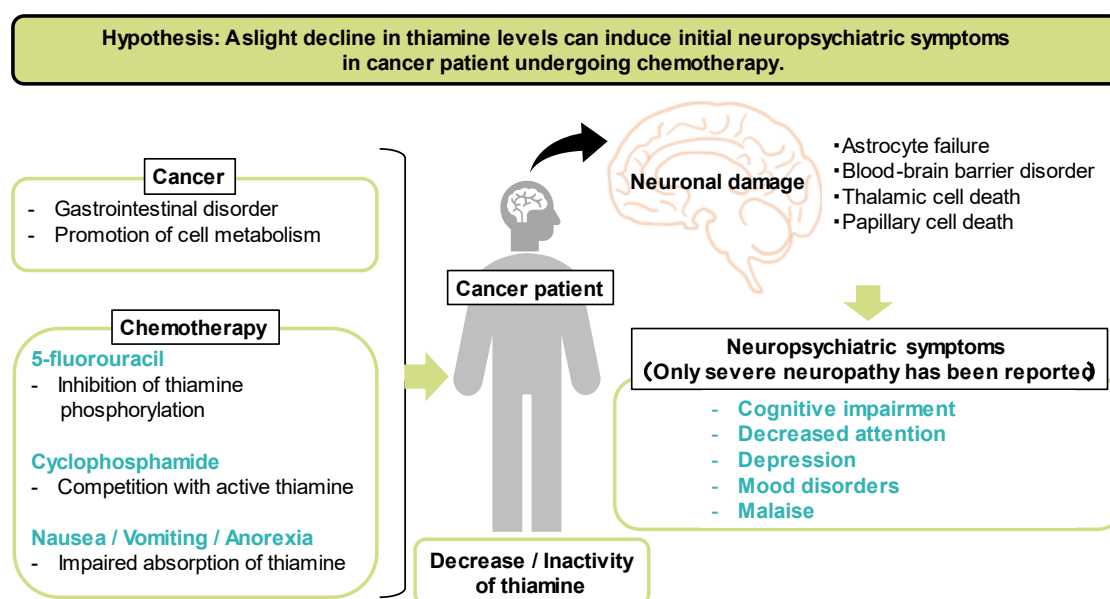


Figure 1. Relationship between the effects of cancer / cancer chemotherapy on thiamine and neuropsychiatric symptoms

血清チアミン値の低下またはチアミンの活性低下をさせる因子の詳細については以下の要因が挙げられる。

① 5-fluorouracil (5-FU)

リン酸チアミンは活性型ビタミンであるが、チアミンからリン酸チアミンへの転換が 5-FU によって阻害され⁸⁾、チアミンの活性低下が生じる。

② シクロホスファミド

シクロホスファミドまたはその代謝物であるクロロアセトアルデヒドが活性型チアミンであるチアミンピロリン酸やチアミン二リン酸と競合しチアミンの活性が低下する^{10,11)}。

③ がん化学療法の副作用・消化管機能障害

がん化学療法誘発性の悪心、嘔吐、食欲不振や、がんによる消化管機能障害が原因となる摂食不良によりチアミン摂取量が低下し、チアミンの絶対量が低下する。

④ がん細胞の代謝促進

細胞のエネルギー代謝においてチアミンは必須の補酵素となっている。がん細胞は通常の細胞と比較すると増殖スピードが速く細胞代謝が亢進している。がん細胞の亢進された細胞代謝によるチアミン消費促進によって血清チアミン値が低下する¹²⁻¹⁴⁾。

上記、4つのメカニズムにより、主にクレブス回路において α -ケトグルタル酸が蓄積する¹⁵⁾。 α -ケトグルタル酸の蓄積はグルタミン酸の蓄積を誘発し、酸化ストレスの増加や γ -アミノ酪酸の活性低下を導き、脳神経細胞の視床、中脳の下丘、乳頭体、内側膝状核、前庭神経内側核、下オリーブ核、前頭皮質、海馬、視床下部といった脳の特定の部位に障害をもたらす¹⁶⁻²⁴⁾、多様な精神神経症状を発症させる (Figure 2.)。

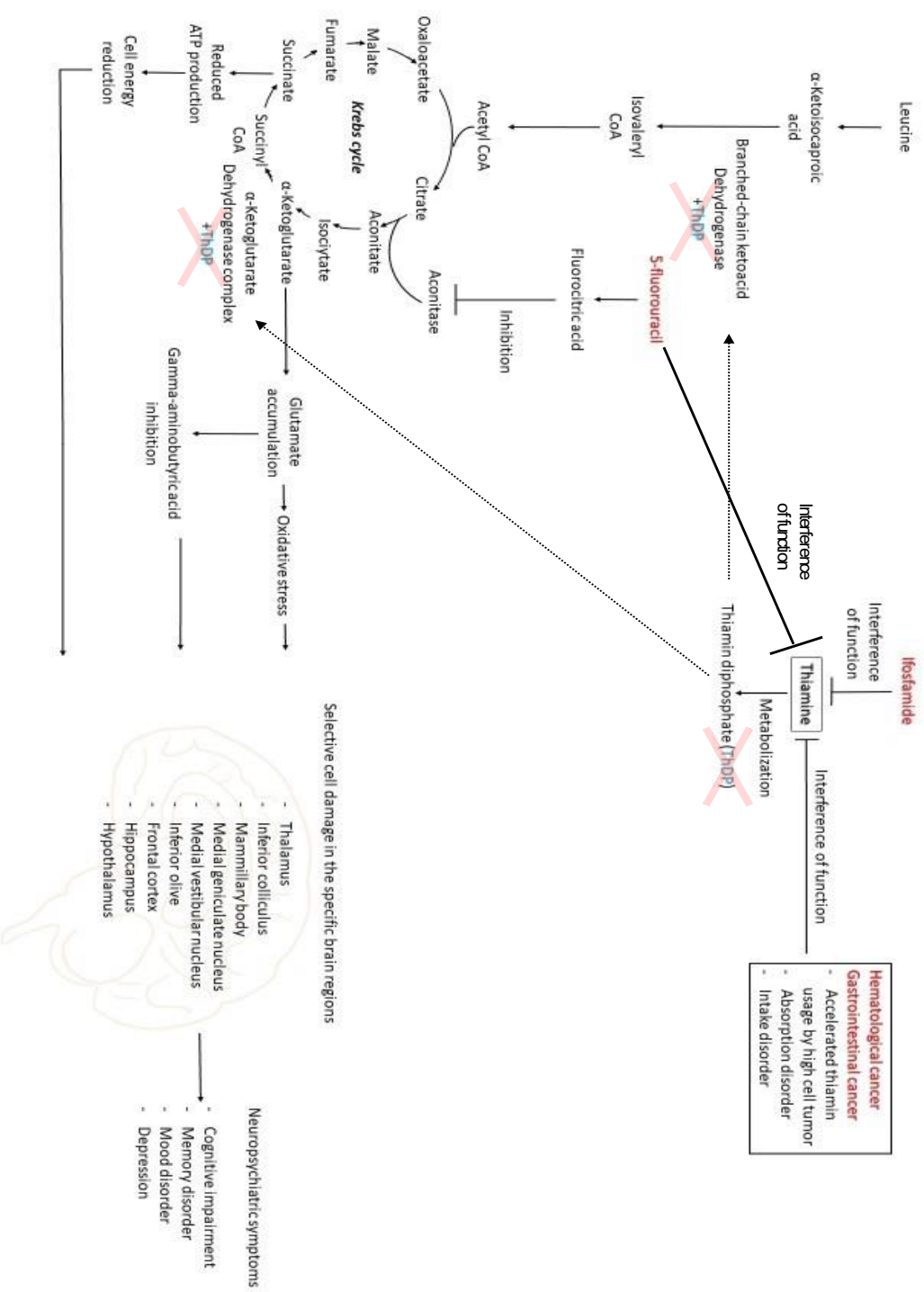


Figure 2. The role of thiamine in several metabolic processes and effect of drugs on thiamine function and consumption.

これまで、チアミン関連精神神経症状に関する報告はウェルニッケ・コルサコフ症候群 (WE)^{6,25)}やうつ症状⁵⁾を代表とした深刻なチアミン欠乏により誘発される重度の精神神経障害に限定されており、血清チアミン値低下による初期（疾患として診断に至らない）の精神神経症状について検討した報告はない。我々は東京大学医科学研究所附属病院（以下、当院）において、血清チアミン値の軽度低下にともなう認知機能低下とその後の血清チアミン値の回復が認知機能の回復をもたらしたと考えられる、胃がん化学療法施行中の高齢患者や、チアミン関連精神神経症状（うつ、攻撃傾向、服薬アドヒアランス低下など）を呈した症例を複数例経験した。上記より、「がん化学療法施行患者は軽度の血清チアミン値低下による初期の精神神経症状を呈するリスクがある」という仮説を立て、当院ではがん化学療法を施行する患者に対して血清チアミン値を日常臨床で測定することとなった。本研究は、上記仮説を証明するためにがん化学療法施行患者の血清チアミン値をモニターし、初期の精神神経症状と血清チアミン値の関連について検討する目的で行った。なお、本研究は、「ヘルシンキ宣言」の倫理基準に従って行われ、当院における倫理審査委員会の承認（承認番号：30-83-A0306）を得た上で、対象患者の血清チアミン値を追加検査項目として加えて行われた。

第1章 消化器がん化学療法施行患者における血清チアミン値と精神神経症状発現リスクの検討

1-1 背景、目的

当院において血清チアミン値の軽度低下にともなう認知機能低下と、血清チアミン値の回復に伴い認知機能回復を呈した、胃がん化学療法施行中の高齢患者を経験した²⁶⁾。患者は、5-FUを含む化学療法を行っており、認知機能低下時点での血清チアミン値は22ng/mL(基準値: ≥ 24 ng/mL)であり、長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)のスコアは9(やや高度の認知症)であった。チアミン含有製剤によるチアミン補充により、血清チアミン値は109ng/mLにまで上昇し、それに伴い、HDS-Rのスコアも22(異常なし)に回復した。なお、電解質異常による認知機能低下は否定され、本患者において、チアミン欠乏による精神神経症状(認知機能低下)が疑われた(Figure 3.)。上記症例から、「がん化学療法施行患者において、軽度の血清チアミン値低下による初期の精神神経症状を呈し、がん化学療法により血清チアミン値が低下しうる」という仮説を立てた。

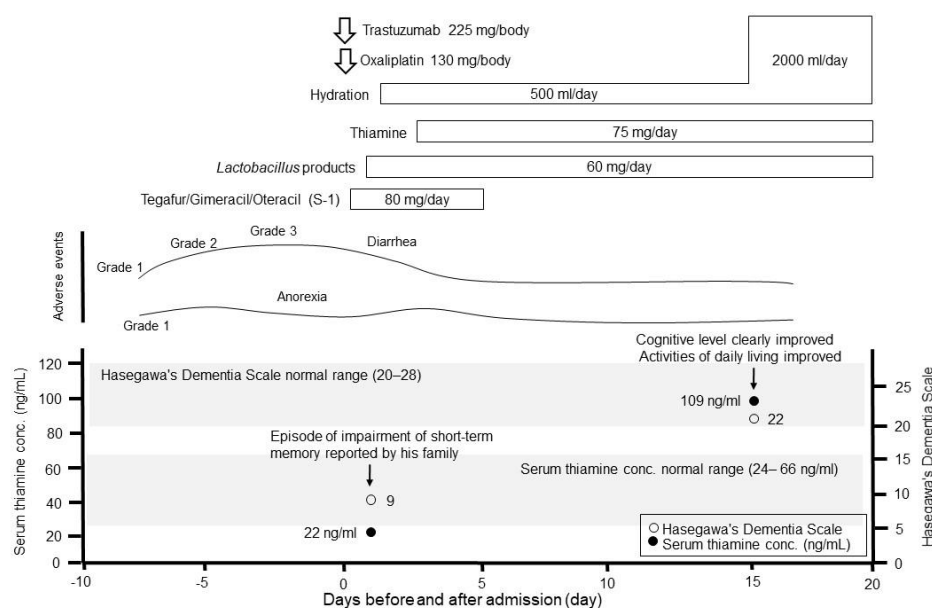


Figure 3. Patients' course before and after administration at our hospital in a patient with end-stage gastric cancer undergoing chemotherapy²⁶⁾.

仮説に基づき、消化器がん化学療法を施行されている高齢患者を対象とした **case series study** を実施した²⁷⁾。対象症例 12 名のうち、8 名 (66.7%) の患者の血清チアミン値が基準値の 24ng/mL 以下を呈し、その中で、5 名 (62.5%) の患者が 5-FU を含む化学療法を施行していた。消化器がん化学療法を実施されている高齢患者はチアミン欠乏を呈しやすく、5-FU を含む化学療法は血清チアミン値低下に寄与する傾向にあることが分かった。また、血清チアミン値の低下患者では、HDS-R のスコアの低下、倦怠感、気分障害の精神神経症状 3 種のうち少なくとも 2 つ以上の精神神経症状を保有していた。これらの症状はいずれ

も診断には至らない軽度・または初期の症状、一時的な症状であった（Table 1.）。この結果より、症例数を増やした研究を行う事により仮説を明らかにできる可能性を考えた。以上から、がん化学療法施行消化器がん患者の血清チアミン値低下と初期の精神神経症状（認知機能低下、注意力低下、気分障害）についてその関係と精神神経症状発現のリスク因子を明らかにすることを目的として検討を行った。

Table 1-a. Thiamine levels in 12 patients with gastrointestinal cancer undergoing chemotherapy²⁷⁾.

No.	Age	Sex	BMI	Cancer	Stage	PS	Fluorouracil-based anticancer agents	Albumin	Thiamine
1	74	Male	15.4	Gastric	IV	2	Yes	2.7 g/dL	22 ng/mL
2	65	Male	23.8	Rectal	IV	0	Yes	3.9 g/dL	42 ng/mL
3	65	Female	23.4	Rectal	IV	0	Yes	4.1 g/dL	38 ng/mL
4	81	Male	22.6	Colon	IV	0	Yes	2.9 g/dL	19 ng/mL
5	75	Female	20.1	Colon	II	0	Yes	3.7 g/dL	22 ng/mL
6	73	Male	20.0	Rectal	IV	0	Yes	4.3 g/dL	30 ng/mL
7	77	Female	23.9	Colon	IV	1	No	3.1 g/dL	17 ng/mL
8	81	Female	17.6	Gastric	IV	2	No	3.6 g/dL	25 ng/mL
9	69	Female	22.2	Gastric	IV	0	No	1.1 g/dL	17 ng/mL
10	68	Female	15.8	Colon	IV	0	No	3.6 g/dL	17 ng/mL
11	80	Male	17.6	Gastric	III	0	Yes	4.0 g/dL	23 ng/mL
12	72	Female	23.0	Rectal	IV	0	Yes	3.7 g/dL	23 ng/mL

Abbreviations: PS, performance status; BMI, body mass index

Table 1-b. Potential thiamine deficiency in elderly patients with gastrointestinal cancer undergoing chemotherapy²⁷⁾.

No.	Age	Sex	Thiamine	HDS-R*)	Malaise	Mood disorder
1	74	Male	22 ng/mL	9	+	+
2	65	Male	42 ng/mL	28		
3	65	Female	38 ng/mL	25		
4	81	Male	19 ng/mL	19		+
5	75	Female	22 ng/mL	18		+
6	73	Male	30 ng/mL	28		
7	77	Female	17 ng/mL	16	+	+
8	81	Female	25 ng/mL	9		
9	69	Female	17 ng/mL	10	+	+
10	68	Female	17 ng/mL	17	+	+
11	80	Male	23 ng/mL	18		+
12	72	Female	23 ng/mL	16	+	

*) Hasegawa Dementia Scale-Revised, normal range (20-28)

1-2 方法

1-2-1 研究デザイン

当院消化器外科を対象とした単施設後方視的観察研究とした。

1-2-2 対象患者

2012 年 1 月から 2018 年 12 月の期間に消化器がんと診断され、入院にてがん化学療法を施行した 71 名中で、血清チアミン値が測定された患者 30 名を対象とした (Figure 4.)。

1-2-3 除外患者

以下に該当する患者は除外とした。

- ・原発がんの脳転移を持つ患者：チアミン関連の精神神経症状を正しく評価できない可能性があるため。
- ・脳血管疾患の既往を有する患者：チアミン関連の精神神経症状を正しく評価できない可能性があるため。
- ・精神疾患、認知症を有する患者：チアミン関連の精神神経症状を正しく評価できない可能性があるため。
- ・胃ろう造設患者：チアミンの吸収に影響を及ぼす可能性があるため。
- ・胃の 50%以上を切除した患者：チアミンの吸収に影響を及ぼす可能性があるため。
- ・重度肝機能障害患者：高アンモニア血症等が関連し、チアミン関連の精神神経症状を正しく評価できない可能性があるため。

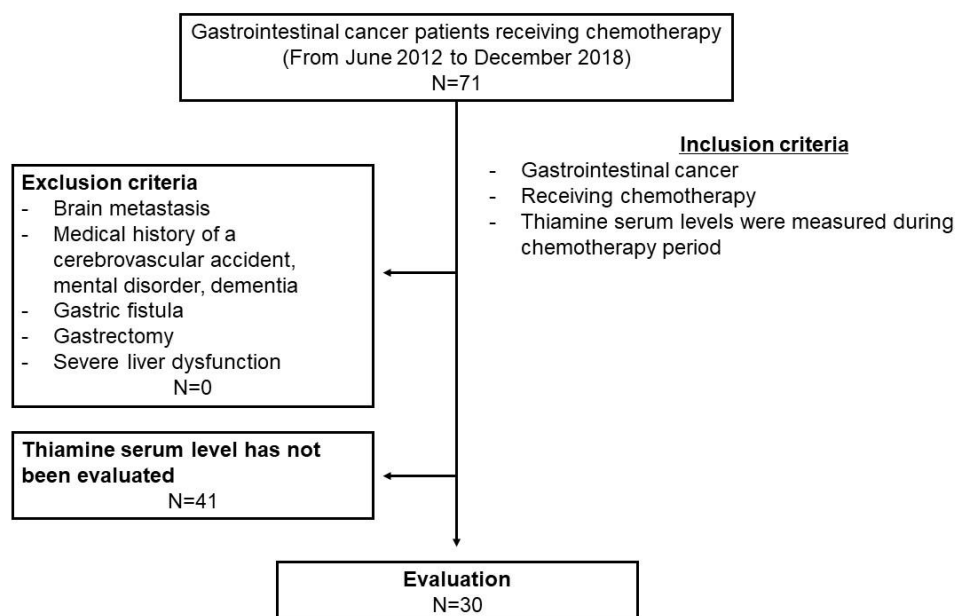


Figure 4. Patient selection flow chart

1-2-4 調査項目

精神神経症状（認知機能低下、注意力低下、気分障害）発現のリスク因子として解析した患者背景（年齢、性別、化学療法施行後の血清チアミン値および血清アルブミン値、血清葉酸値、血清ビタミン B₁₂ 値、飲酒歴、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（以降、PS））、がん化学療法誘発性の有害事象（悪心、嘔吐、食欲不振）とした。血清チアミン値は化学療法開始から 3 カ月後以降の測定値とした。血清チアミン値は当院の基準に順じ、24ng/mL 以下を低値とした。血清チアミン値はがん化学療法開始の翌日以降に採血された値を評価に用いた。

1-2-5 評価項目

精神神経症状発現リスク因子を解析する多変量解析については精神神経症状を呈した群（レスポンス群）と呈さなかった群（ノンレスポンス群）に対して Logistic regression analysis を行った。精神神経症状の有無については、医師、看護師、薬剤師による精神神経症状（認知機能低下、注意力低下、気分障害）に該当する記載が診療録に記載されたものを精神神経症状有とした。精神神経症状発症有とした症例はそれぞれ、認知機能低下に関しては認知機能低下により内服薬の服薬過誤の報告があった症例と、治療に関する説明に対して理解不十分のため代理の者に説明が必要となった症例、注意力低下に関しては注意力低下により内服薬の服薬過誤の報告があった症例と、看護師による服薬準備ミスが 2 回以上報告された症例、気分障害に関しては気分障害により治療に関する追加説明が必要となった症例または、内服薬の内服拒否があった症例に限定した。

説明因子には年齢（65 歳以上または未満）、性別、血清アルブミン値低下の有無（3.8mg/dL 未満を低下とした）、血清ビタミン B₁₂ 低下の有無（180pg/mL 未満を低値とした）、血清葉酸値低下の有無（4.0ng/mL 未満を低値とした）、血清チアミン値低下の有無（24ng/mL 以下を低値とした）を用い、ステップワイズ法により、 $p < 0.1$ の値を最終解析の説明因子として用いた。

精神神経症状の有無による血清チアミン値の差については Mann-Whitney U-test を用いて、レスポンス群とノンレスポンス群の血清チアミン値を比較した。評価に用いた血清チアミン値は測定期間中の最低値を用いた。なお、レスポンス群の背景要因については記述統計を用いて、割合を算出した。チアミンの低下と関連する潜在的交絡因子として、がん化学療法による副作用（悪心、嘔吐、食欲不振、下痢）があり、それらの影響度を評価するために対象患者が評価期間中に発症した有害事象の重症度を集計した。

1-2-6 解析方法

解析は EZR version. 1.36 software (Saitama Medical Center, Jichi Medical University; Saitama, Japan)²⁸⁾を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。本研究は後方視的観察研究であるため、症例数が多いほど信頼性の高いデータが得られる事を前提として、評価可能な症例を全て集積し、解析した。評価期間中にがん化学療法が施行された症例の 42%が評価対象となった。脱落例の 58%のデータは解析データとして用いなかった。

1-3 結果

1-3-1 患者背景

解析対象患者は 30 名であった。年齢の中央値は 68 歳、性別は男性が 13 名 (43.9%)、女性が 17 名 (66.7%)、原発がん種は大腸がん 19 名 (63.3%)、胃がん 9 名 (30.0%)、食道がん、膵がんがそれぞれ 1 名 (3.3%) であった。ステージは IV が 22 名 (73.3%)、III が 6 名 (20.0%)、II が 2 名 (6.7%) であり、手術歴のある患者は 18 名 (60.0%)、ない患者は 12 名 (40.0%) であった。飲酒歴のある患者は 3 名 (10.0%)、ない患者は 27 名 (90.0%) であった。PS は 0 が 24 名 (80.0%)、1、2 がそれぞれ 3 名 (10.0%) であった。

臨床検査値の中央値に大きな基準からの逸脱はなかった (Table. 2)。

Table 2. Background of patients

Median age, years		68
Range		(19-91)
Gender	Male (%)	13 (43.3)
	Female (%)	17 (56.7)
Cancer type	Colorectal (%)	19 (63.3)
	Gastric (%)	9 (30)
	Esophageal (%)	1 (3.3)
	Pancreatic (%)	1 (3.3)
Stage		
	II (%)	2 (6.7)
	III (%)	6 (20.0)
	IV (%)	22 (73.3)
Surgical history	Yes (%)	18 (60)
	No (%)	12 (40)
Drinking history	Yes (%)	3 (10)
	No (%)	27 (90)
ECOG Performance Status	0 (%)	24 (80)
	1 (%)	3 (10)
	2 (%)	3 (10)
		Median (Range)
Total body weight (kg)		51.2 (32.3-83.7)
Height (cm)		159.2 (138.9-174.3)
Body mass index (kg/m ²)		20.0 (15.4-33.1)
Laboratory parameter		
Aspartate aminotransferase (IU/L)		21.5 (11-221)
Alanine aminotransferase (IU/L)		14 (5-127)
Total bilirubin (mg/dl)		0.5 (0.2-6.2)
Serum creatinine (mg/dL)		0.73 (0.46-1.95)
White blood cell count (10 ³ /μL)		6.03 (2.90-12.8)
Red blood cell count (10 ⁶ /μL)		352 (249-623)
Hemoglobin concentration (g/dL)		10.7 (7.4-15.3)
Serum albumin (g/dL)		3.7 (1.1-4.7)
Serum total protein (g/dL)		6.5 (3.7-7.4)
C-reactive protein (mg/dL)		0.23 (0.01-23.58)
Serum thiamine levels (ng/mL)		26 (17-62)
Serum vitamin B ₁₂ level (pg/mL)		- (191->1500)
Serum folic acid level (ng/mL)		- (5.3->22)

1-3-2 精神神経症状発現リスク因子の解析

36.6%の患者において、精神神経症状発症が発症し、血清チアミン値が基準値の 24ng/mL 以下が、精神神経症状発現のリスク因子として検出された (odds ratio = 0.018, 95% CI: 0.0004–0.8333, $p = 0.04$)。年齢、血清アルブミン値は有意なリスク因子として検出されなかった。なお、本研究において、観察された精神神経症状は WE やうつ症状の様な重度のものではなく、深刻な血清チアミン欠乏患者はいなかった (Table 3.)。

Table 3. Multivariable analysis (including factors with $p < 0.1$ in univariate analysis)

Variable	Univariate analysis P value	Multivariate analysis			
		P value	OR	95% CI for OR	
Serum thiamine (≤ 24 ng/mL)	0.001	0.04	0.018	0.0004	0.8333
Age (>65)	0.085	0.07	0.833	0.7143	1.0000
Serum albumin (<3.8 g/dL)	0.098	0.07	0.044	0.0015	1.2500
Body mass index (<22 kg/m ²)	1.000				
Serum vitamin B ₁₂ (<180 pg/mL)	0.286				
Serum folic acid (<4.1 ng/mL)	0.476				
Gender	0.484				

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, Odds ratio

Factors with $p < 0.1$ in the univariate analysis were used as explanatory variables to perform multivariate analysis.

1-3-3 精神神経症状の有無と血清チアミン値との相関

レスポンス群はノンレスポンス群と比べて、血清チアミン値が有意に低かった。(The median thiamine serum levels: 29 (21-62) ng/mL vs 18.5 (15-31) ng/mL, $p = 0.000173$) (Figure 5.)。

1-3-4 血清チアミン値低下と関連する要因の分析

レスポンス群の血清チアミン値が基準値の 24ng/mL 以下を示した患者 11 名の背景について検討したところ、5-FU を含むがん化学療法が施行された患者が 9 名 (81.8%) で使用薬剤として最も多く、血清アルブミン値が低栄養に該当する 3.8mg/dL 未満であった患者が 7 名 (63.6%) であった (Table 4.)。

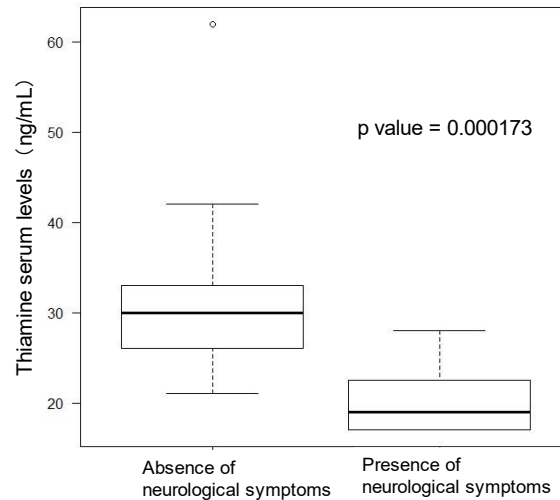


Figure 5. Relationship between the presence/absence of neurological symptoms and serum thiamine levels. Cognitive impairment, attention impairment, and mood disorder are classified as neurological symptoms. The Mann-Whitney U-test was used for analysis. The mean thiamine serum levels were 29 (21-62) ng/mL (absence of neurological symptoms) and 18.5 (15-31) ng/mL (presence of neurological symptoms).

Table 4. The presence/absence of neurological disorders or other related clinical features in patients with decreased serum thiamin levels.

Clinical features	Case number												Proportion (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
Sex/age	74/M	69/F	80/F	91/F	83/F	81/M	75/F	77/F	66/M	51/M	68/F		
Cognitive decline	+	+	+	+	+							45.5	
Attention decline						+	+	+	+			36.4	
Depressionsymptoms								+		+	+	27.3	
Use of fluorouracil drug	+		+	+		+	+	+	+	+	+	81.8	
Alcohol								+				9.1	
Performance status	2	0	0	2	1	0	0	1	0	0			
Decreasein albumin levels	+	+	+		+	+		+	+			63.6	
Clinical stage	IV	IV	III	IV	IV	IV	II	IV	III	IV	IV		
Decreasein serumsodiumlevels	+	+										18.2	
Decreasein vitamin B ₁₂ levels												0.0	
Decrease in folate levels												0.0	

Decrease in albumin levels, serum albumin<3.8mg/dL; Decrease in serum sodium levels, serum sodium<139mEq/L; Decrease in vitamin B₁₂ levels, serum vitamin B₁₂ <180pg/mL; Decrease in folate levels, serum folate levels <4 ng/mL

1-3-5 がん化学療法誘発性の副作用の分析

チアミンの低下に関連しうるがん化学療法誘発性副作用である悪心、嘔吐、食欲不振、下痢は全てのグレード合わせてそれぞれ、33.3%、16.7%、26.6%、16.7%であり、グレード2以上がそれぞれ3.3%、0.0%、3.3%、0.0%であった（Table 5.）。

Table 5. Chemotherapy-induced adverse events.

Adverse events	Grade (%)		
	1	2	3
Nausea	30.0	3.3	0.0
Vomiting	16.7	0.0	0.0
Anorexia	23.3	3.3	0.0
Diarrhea	16.7	0.0	3.3

Adverse events were evaluated by CTCAE version 4.0.

1-4 考察

本研究において、血清チアミン値の低下（基準値の 24ng/mL 以下）は消化器がん化学療法施行患者において初期の精神神経症状発症と関連することが示唆された。また、レスポンス群は、ノンレスポンス群と比較すると、血清チアミン値が有意に低かった。これらの結果は、深刻な血清チアミン値と重度精神神経症状との相関についての既報^{5,6,25)}と同様であった。

血清チアミン値の低下は WE のリスク因子として知られ、がん治療中の非アルコール性 WE に関して、そのリスク因子は血液がん、消化器がん、経口摂取不良、体重減少であり、全患者に認知機能障害を認め、最も一般的には覚醒障害、注意力、および短期記憶の障害を示したとの報告がある⁶⁾。また、うつ症状においてもチアミン低下との関連が示唆されており⁵⁾、チアミンの予防的投与によりうつ症状の改善に有用であった報告や、精神科を受診したがん患者の 55%にチアミン欠乏がみられたという報告がある²⁹⁾。また、本研究において、多変量解析で精神神経症状の発症に寄与することが示唆される年齢^{30,31)}、PS はリスク因子として検出されなかった。以上より、消化器がん化学療法施行患者において、精神神経症状の発症には血清チアミン値の低下がより強い関連因子であることが示唆された。レスポンス群における患者背景の分析において、5-FU を含むレジメンによる化学療法施行患者が 81.8%、低栄養を呈した患者が 63.6%と高い割合を示した。5-FU のチアミン活性低下作用、また、低栄養状態によるチアミンの絶対的不足状態が原因となる精神神経症状の発症が本研究においてこれらの患者の発症機序として考えられた。がん化学療法誘発性の副作用（悪心、嘔吐、食欲不振、下痢）に関して、摂食習慣に影響を与えるグレード 2 以上の発現率は悪心 3.3%、食欲不振 3.3%であり、適切な制吐療法により良好にコントロールされていたため、本検討においてはがん化学療法誘発性の副作用のチアミン吸収障害への寄与は少ないと考えられた。

本研究に関してはいくつかの限界がある。まず、血清チアミン値の測定タイミングに患者間で相違がある点が挙げられる。がん化学療法施行後、血清チアミンが低下するタイミングが治療薬、治療レジメンによって異なる可能性が考えられ、血清チアミンの測定タイミングは一定にするべきであり、レスポンス群とノンレスポンス群の血清チアミン値の比較結果に影響した可能性がある。消化器がんに対して用いられるレジメンには、5-FU の急速静脈注射、持続静脈注射を組み合わせたレジメンや、連日内服によるレジメンが多くを占めるが、急速静脈注射によりチアミンが急速に活性低下を起こすか、持続静脈注射または連日内服により徐々にチアミンの活性低下を呈するか、本研究において明らかとすることができなかった。また、対象患者の選択に関して、ルーチンワークとしてがん化学療法施行患者に対して血清チアミン値を測定する事となった 2018 年以前の症例が 4 例（チアミン関連精神神経症状が疑われたため血清チアミンが測定された患者）含まれるため、選択バイアスが生じた可能性がある。更に、脱落症例のデータは解析に加えることができず、同様に選択バイアスが生じた可能性がある。精神神経症状の評価について、当院において電子カルテへのイン

シデントレポート自動取り込みシステムが導入前の症例が含まれており、一部、インシデントレポートを基にした精神神経症状の評価ができておらず、評価方法の厳格さに欠けた可能性がある。更に、精神神経症状の発症と関連しうる潜在的交絡因子として電解質（血清ナトリウム値、血清カルシウム値）が考えられるが、本検討においてはデータの欠損が多く、多変量解析にて説明変数に加えることができなかった。これら研究方法についての課題について修正を加え、次章にてさらなる検討を行った。

1-5 小括

消化器がん化学療法施行患者において血清チアミン値と初期の精神神経症状の関連が示唆された。また、精神神経症状発症には 5-FU によるチアミン消費促進と活性低下、栄養状態の悪化が関連要因となることが示唆された。

第2章 血液がん化学療法施行患者における血清チアミン値と精神神経症状発現リスクの検討

2-1 背景、目的

血液がんはがん細胞の細胞代謝促進により、細胞代謝の必須成分であるチアミンの消費促進によるチアミン欠乏が生じやすいと報告されている¹³⁻¹⁵⁾。特に、化学療法施行患者においては、細胞代謝が更に促進され、チアミンの消費量も上昇すると考えられる。第2章では、消化器がん化学療法と同様に血清チアミン値と初期症状を含めた精神神経症状の相関、更には血清チアミン値低下のリスクについて検討した。血清チアミン値の測定は、外部委託の医療機関がほとんどであることから、臨床において定期的なモニタリングが行われないのが現状である³²⁾。しかし、当院においては、第1章の研究結果を根拠として、血液がん化学療法を実施する患者においても定期的な血清チアミン値の測定が日常臨床に組み込まれた。第2章では消化器がん化学療法施行患者において課題となった血清チアミン値測定のタイミングを一定にすることによって、精度を上げた解析を実施した。

2-2 方法

2-2-1 研究デザイン

当院血液腫瘍内科を対象とした単施設後方視的観察研究とした。

2-2-2 対象患者

2018 年 1 月から 2020 年 3 月の期間に血液がんと診断され、入院にてがん化学療法を施行した 76 名中で、血清チアミン値が測定された患者 42 名を対象とした (Figure. 6)。

2-2-3 除外患者

以下に該当する患者は除外とした。

- ・原発がんの脳転移を持つ患者：チアミン関連の精神神経症状を正しく評価できない可能性があるため。
- ・原発がんの中樞神経への浸潤がある患者、抗がん薬の髄腔内投与を施行された患者：チアミン関連の精神神経症状を正しく評価できない可能性があるため。
- ・脳血管疾患の既往を有する患者：チアミン関連の精神神経症状を正しく評価できない可能性があるため。
- ・精神疾患、認知症を有する患者：チアミン関連の精神神経症状を正しく評価できない可能性があるため。
- ・胃ろう造設患者：チアミンの吸収に影響を及ぼす可能性があるため。
- ・胃の 50%以上を切除した患者：チアミンの吸収に影響を及ぼす可能性があるため。
- ・重度肝機能障害患者：高アンモニア血症等が関連し、チアミン関連の精神神経症状を正しく評価できない可能性があるため。

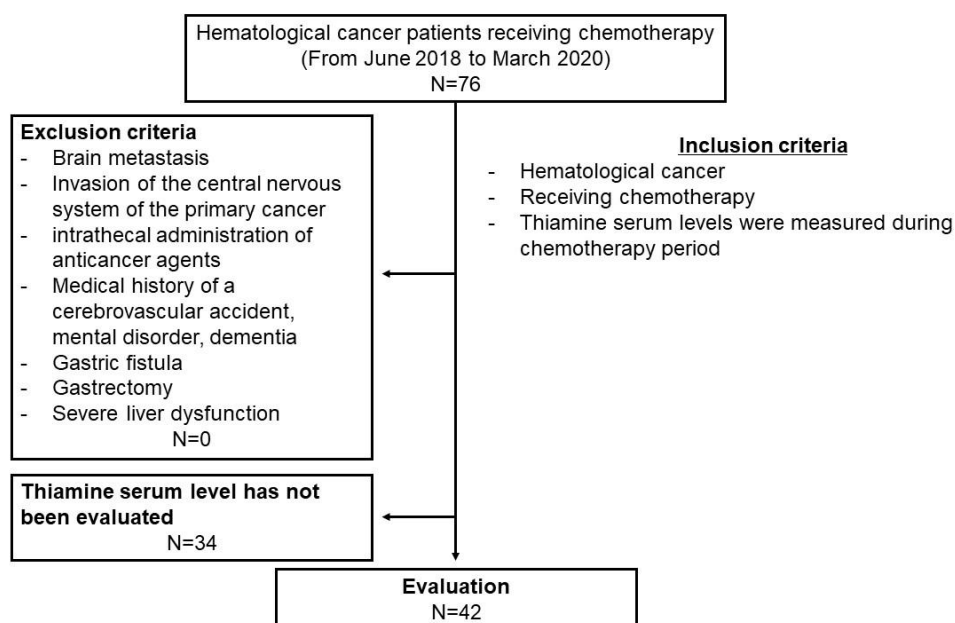


Figure 6. Patient selection flow chart

2-2-4 調査項目

精神神経症状（認知機能低下、注意力低下、気分障害）発現のリスク因子として解析した患者背景（年齢、性別、化学療法施行後の血清チアミン値および血清アルブミン値、血清葉酸値、血清ビタミン B₁₂ 値、飲酒歴、PS、Body mass index（以降、BMI）、血清ナトリウム値、血清カルシウム値）、がん化学療法誘発性の有害事象（悪心、嘔吐、食欲不振）とした。血清チアミン値は化学療法開始初日または前日、また、化学療法開始後に測定された。血清チアミン値測定日の 7 日前から、測定当日までの間に報告された事象から判断した。血清チアミン値は当院の基準に順じ、24ng/mL 未満を低値と評価した。第 1 章において、血清チアミン値は 24ng/mL 以下を低値と評価したが、第 2 章の研究期間において当院での基準が見直され、24ng/mL 未満が低値と定義されたため、第 2 章以降は血清チアミン値低値の定義は上記に従った。血清チアミン値はがん化学療法 2 サイクル目以降の各サイクルにおけるがん化学療法実施初日に採血された値を評価に用いた。

2-2-5 評価項目

精神神経症状発現リスク因子を解析する多変量解析についてはレスポンス群とノンレスポンス群に対して Logistic regression analysis を行った。精神神経症状の有無について、電子カルテの診療録に医師、看護師、薬剤師による精神神経症状が原因で発生したインシデント事例の記載があった場合、また、精神神経症状により治療に支障が生じた記載があった場合、更に精神科の介入が必要となった症例を精神神経症状ありとした。精神神経症状発症有とした症例はそれぞれ、認知機能低下に関しては認知機能低下により内服薬の服薬過誤のインシデント報告があった症例と、治療に関する説明に対して理解不十分のため代理の者に説明が必要となった症例、注意力低下に関しては注意力低下により内服薬の服薬過誤のインシデント報告があった症例と、看護師による服薬準備ミスに関するインシデント報告が 2 回以上報告された症例、気分障害に関しては気分障害により治療に関する追加説明が必要となった症例または、内服薬の内服拒否があった症例に限定した。精神科の介入に関しては化学療法開始後、治療継続拒否または、治療中断希望があり、主治医により精神科医の心理面談が必要と判断され、精神科への併診依頼があった症例に限定した。

説明因子には年齢（65 歳以上または未満）、性別、血清アルブミン値低下の有無（4.1mg/mL 以下を低下とした）、血清ナトリウム値低下の有無（139mEq/L 未満を低値とした）、血清カルシウム値低下の有無（8.8mg/dL 未満を低値とした）、血清ビタミン B₁₂ 低下の有無（180pg/mL 未満を低値とした）、血清葉酸値低下の有無（4.0 ng/mL 未満を低値とした）、血清チアミン値低下の有無（24ng/mL 未満を低値とした）を用い、ステップワイズ法により、 $p<0.1$ の値を最終解析の説明因子として用いた。

精神神経症状の有無による血清チアミン値の差については、Mann-Whitney U-test を用いて、レスポンス群とノンレスポンス群の血清チアミン値を比較した。評価に用いた血清チアミン値は測定期間中の最低値を用いた。また、レスポンス群の背景因子について記述統計を用いて、割合を算出した。

血清チアミン値の低下と関連する潜在的交絡因子として、がん化学療法による副作用（悪心、嘔吐、食欲不振、下痢）があり、それらの影響度を評価するために対象患者が評価期間中に発症した有害事象の重症度を集計した。

2-2-6 解析方法

解析は EZR version. 1.36 software (Saitama Medical Center, Jichi Medical University; Saitama, Japan)²⁸⁾を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。本研究は後方視的観察研究であるため、症例数が多いほど信頼性の高いデータが得られる事を前提として、評価可能な症例を全て集積し、解析した。評価期間中にがん化学療法が施行された症例の 55%が評価対象となった。脱落例の 45%のデータは解析データとして用いなかった。

2-3 結果

2-3-1 患者背景

解析対象患者は 42 名であった。年齢の中央値は 65 歳、性別は男性 23 名 (54.7%)、女性が 19 名 (45.2%) であった。原発がん種は非ホジキンリンパ腫が 12 名 (28.5%)、ホジキンリンパ腫が 2 名 (4.8%)、多発性骨髄腫が 8 名 (19.1%)、成人 T 細胞性白血病が 7 名 (16.6%)、急性骨髄性白血病が 5 名 (11.9%)、急性リンパ性白血病が 1 名 (2.4%)、慢性骨髄性白血病が 2 名 (4.8%)、骨髄異形成症候群が 1 名 (2.4%)、ランゲルハンス細胞組織球症が 4 名 (9.5%) であった。飲酒歴のない患者は 41 名 (98.0%) であり、PS は全員が 0 であった。発症した精神神経症状の内訳として、認知機能障害が 2 名 (4.8%)、注意力低下が 11 名 (26.0%)、気分障害が 13 名 (31.0%) であった。臨床検査値は大きく基準から逸脱していなかったが、血液がんゆえ、血球の値にばらつきがある傾向にあった。なお、血清チアミン値は基準値より低い傾向であった (Table 6.)。使用レジメンに関して R-CHOP レジメンが 4 名と最も多かったが、その他のレジメンに関しては 2 名以下であり特徴的な傾向はなかった。

Table 6. Background of patients

Median age, years		65
Range		(20-83)
Gender	Male (%)	23 (55)
	Female (%)	19 (45)
Cancer type, n (%)	Non-Hodgkin lymphoma	12 (29)
	Hodgkin lymphoma	2 (4.8)
	Multiple Myeloma	8 (19)
	Adult T-cell Leukemia	7 (17)
	Acute Myeloid Leukemia	5 (12)
	Acute Lymphocytic Leukemia	1 (2.4)
	Chronic Myelogenous Leukemia	2 (4.8)
	Myelodysplastic syndromes	1 (2.4)
	Langerhans Cell Histiocytosis	4 (9.5)
Drinking history (no), n (%)		41 (98)
ECOG Performance Status, n (%)	0 (%)	42 (100)
	1 (%)	0 (0)
	2 (%)	0 (0)
		Median (Range)
Body mass index (kg/m ²)		23.3 (15.8-28.7)
Laboratory parameter		
Aspartate aminotransferase (IU/L)		23.5 (10-434)
Alanine aminotransferase (IU/L)		17.5 (6-87)
Total bilirubin (mg/dl)		0.5 (0.2-1.5)
Serum creatinine (mg/dL)		0.78 (0.42-1.66)
White blood cell count (10 ² /μL)		36.6 (6.6-357.2)
Red blood cell count (10 ⁴ /μL)		352 (208-560)
Hemoglobin concentration (g/dL)		10.5 (6.5-17.0)
Serum albumin (g/dL)		3.6 (1.9-4.4)
Serum total protein (g/dL)		6.7 (4.9-11.7)
C-reactive protein (mg/dL)		0.29 (0.01-22.28)
Serum sodium (mEq/L)		140 (134-145)
Serum calcium (mg/dL)		9.0 (7.8-9.8)
Serum vitamin B ₁₂ level (pg/mL)		- (92->1500)
Serum folic acid level (ng/mL)		- (1.7->22)
Serum thiamine level (ng/mL)		22 (11-96)
History of pretreatment, n (%)		24 (57.1)
Neurological symptoms (yes), n (%)		
Cognitive decline (%)		2 (4.8)
Attention decline (%)		11 (26)
Mood disorder (%)		13 (31)

2-3-2 精神神経症状発現リスク因子の解析

50.0%の患者において、精神神経症状発症が発症し、血清チアミン値が基準値の 24ng/mL 未満が、精神神経症状発現のリスク因子として検出された (odds ratio = 0.015, 95% CI: 0.001–0.180, p = 0.001)。年齢、性別、血清アルブミン値低下、血清ビタミン B₁₂ 値低下、血清葉酸値低下、血清ナトリウム値低下、血清カルシウム値低下は有意なリスク因子として検出されなかった。なお、本研究において、観察された精神神経症状は WE やうつ症状の様

な重度のものではなく、深刻な血清チアミン欠乏患者はいなかった（Table 7.）。

Table 7. Multivariable analysis (including factors with $p < 0.1$ in univariate analysis)

Variable	Univariate analysis P value	Multivariate analysis			
		P value	OR	95% CI for OR	
Serum thiamine (<24 ng/mL)	<0.001	0.001	0.015	0.001	0.180
Serum calcium (<8.8 mg/dL)	0.048	0.156	3.830	0.599	24.50
Age (>65)	0.211				
Serum albumin (<3.8 g/dL)	0.473				
Body mass index (<22 kg/m ²)	0.536				
Serum vitamin B ₁₂ (<180 pg/mL)	1.000				
Serum folic acid (<4.1 ng/mL)	0.719				
Gender	1.000				
Serum sodium (<138 mEq/L)	0.399				

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, Odds ratio

Factors with $p < 0.1$ in the univariate analysis were used as explanatory variables to perform multivariate analysis.

2-3-3 精神神経症状の有無と血清チアミン値との相関

レスポンス群はノンレスポンス群と比べて、血清チアミン値が有意に低かった。The thiamine serum levels: 17 (12-42) ng/mL vs 25 (11-96) ng/mL, $p=0.001$ (Figure 7.).

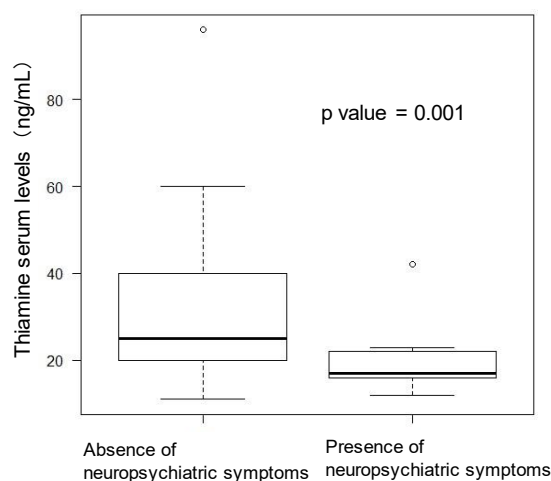


Figure 7. Relationship between the presence/absence of neurological symptoms and thiamine serum levels. Cognitive impairment, attention impairment, and mood disorder are classified as neurological symptoms. The Mann-Whitney U-test was used for analysis. The thiamine serum levels were 25 (11-96) ng/mL (absence of neurological symptoms) and 17 (12-42) ng/mL (presence of neurological symptoms).

2-3-4 レスポンス群の背景要因

レスポンス群のうち、血清チアミン値が基準値の 24ng/mL 未満を示した患者 19 名の背景について検討したところ、クロロアセトアルデヒドを生成する代謝経路を有するアルキル化薬のシクロホスファミドが 8 名 (42.1%) の症例で使用されており、使用薬剤として最も多かった。また、血清アルブミン値が低栄養に該当する 3.8mg/dL 未満であった患者が 42.1%であった (Table 8.)。

Table 8. The presence/absence of neurological disorders or other related clinical features in lymphoma and leukemia patients with decreased serum thiamin levels.

Clinical features	Case number																			Proportion (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	
Age	62	70	69	73	70	75	77	53	79	53	79	68	68	53	65	66	73	75	72	
Sex	M	F	F	F	F	M	M	M	F	M	F	F	M	M	F	F	M	M	M	
Cognitive decline							+					+								10.5
Attention decline	+					+	+		+		+	+	+	+			+	+		52.6
Depression symptoms		+	+	+	+	+	+	+		+					+	+		+	+	63.2
Use of cyclophosphamide		+	+	+	+				+			+			+			+		42.1
Alcohol																				0.0
Performance status	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Decrease in albumin levels	+			+		+	+		+				+					+	+	42.1
Decrease in serum sodium levels					+	+	+		+				+		+			+		36.8
Decrease in serum calcium levels				+		+								+	+	+				26.3
Decrease in vitamin B ₁₂ levels																				0.0
Decrease in folate levels	+							+												10.5

Decrease in albumin levels, serum albumin<3.8mg/dL; Decrease in serum sodium levels, serum sodium<139mEq/L; Decrease in vitamin B₁₂ levels, serum vitamin B₁₂ <180pg/mL; Decrease in folate levels, serum folate levels <4 ng/mL

2-3-5 がん化学療法誘発性の副作用の分析

血清チアミン値の低下に関連しうるがん化学療法誘発性副作用である悪心、嘔吐、食欲不振、下痢は全てのグレード合わせてそれぞれ、31.0%、4.8%、35.8%、4.8%であり、グレード 2 以上がそれぞれ 2.4%、0.0%、4.8%、0.0%であった (Table 9.)。

Table. 9 Chemotherapy-induced adverse events.

Adverse events	Grade (%)		
	1	2	3
Nausea	28.6	2.4	0.0
Vomiting	4.8	0.0	0.0
Anorexia	31.0	4.8	0.0
Diarrhea	4.8	0.0	0.0

Adverse events were evaluated by CTCAE version 4.0.

2-4 考察

本研究において、血液がん化学療法患者においても血清チアミン値の低下は初期の精神神経症状と関連することが示唆された。また、レスポンス群は、ノンレスポンス群と比較すると、血清チアミン値が有意に低い結果となった。第2章においては、精神神経症状発症の評価についてインシデントレポートを主に用いることにより、医療行為への影響度を一定以上にすることによって評価におけるバイアス発生を防止した。これらの結果は消化器がん化学療法患者における検討と一致し、化学療法開始後の血清チアミン値の推移においては新たな知見を得た。症例数は42例に増やし、多変量解析の説明変数には血清チアミン値同様、認識能や精神症状との関連が報告されている電解質異常（血清ナトリウム値、血清カルシウム値）³³⁻³⁵、年齢^{30,31}、性別³⁶、ビタミンB₁₂³⁷、葉酸³⁸を用いた。上記因子の中でも血清チアミン値が、精神神経症状とより強い関連があることが示された。

血液がんは細胞代謝の亢進により、細胞代謝に必須の成分であるチアミンの消費が多いとされている¹³⁻¹⁵。更に、化学療法施行により細胞代謝が促進され、チアミンの消費も促進されることが予想され、特に腫瘍量の多い **bulky mass**（最大腫瘍径が10cmを超える、または縦隔病変の最大横径が最大胸郭内径の3分の1以上）を呈した症例は更にリスクが高い事が予想される。なお、薬剤誘発性要因として、イホスファミドとその代謝産物がチアミンの機能低下を起こす事が報告されている¹¹。血液がん患者において、**R-CHOP** 療法をはじめとしたレジメンにはシクロホスファミドが含まれる。シクロホスファミドは、イホスファミドと同様にクロロアセトアルデヒドを生成する代謝経路を有するアルキル化薬である。本研究においても、悪性リンパ腫、白血病の患者に限定すると、レスポンス群の40.0%の患者でシクロホスファミドを含むレジメンによる化学療法が施行されており、シクロホスファミドによるチアミンの機能障害が生じていた可能性が考えられる。がん化学療法誘発性の副作用（悪心、嘔吐、食欲不振、下痢）に関して、摂食習慣に影響を与えるグレード2以上の発現率は悪心2.4%、食欲不振4.8%であり、適切な制吐療法により良好にコントロールされていたため、本検討においてはがん化学療法誘発性の副作用のチアミン吸収障害への寄与は少ないと考えられた。

血液がん患者において、初期の精神神経症状発症にはシクロホスファミドによるチアミン活性低下、栄養状態の悪化が原因で引き起こされるチアミンの絶対量の不足が関連要因となることが示唆された。

本研究の限界として潜在的なバイアスとして、脱落症例がある。脱落症例のデータは解析に加えることができず、選択バイアスが生じた可能性がある。また、本研究のシクロホスファミドが適応された対象患者は全て **Day1** でのシクロホスファミド大量投与レジメンが適応されていたが、シクロホスファミドが血清チアミン値に影響を及ぼす時期や、レジメンのスケジュールによる血清チアミン値に与える変動について本研究では評価できていなかった。研究方法についての課題について修正を加え、次章にてさらなる検討を行った。

2-5 小括

血液がん化学療法患者において血清チアミン値と初期の精神神経症状の関連が示唆された。また、精神神経症状発症にはシクロホスファミドによるチアミン活性低下、栄養状態の悪化が関連要因となることが示唆された。

第 3 章 消化器がんおよび血液がん化学療法施行患者における血清チアミン値の変動と精神神経症状の発症時期、発症リスク要因に関する検討

3-1 背景、目的

第 1 章、第 2 章にて、我々が立てた仮説を支持する結果を得ることができた。しかし、症例数が限られることから、十分な検出力が得られていないという点、脱落症例が多い点、がん化学療法薬が血清チアミン値の変動に与える影響を評価できていないという点等で課題が残っていた。そこで、消化器・血液がん化学療法患者において改めて対象症例を設定し、血清チアミン値と精神神経症状の相関を主要評価項目として検討を行った。なお、サブセット解析として、ケモナীব患者において初回化学療法開始後の血清チアミン値の推移、化学療法中の精神神経症状の初回発現頻度について検討し、抗がん薬の種類によって血清チアミン値の変動に及ぼす影響が異なるか検討した。更に、低用量チアミン製剤によって急激なチアミン欠乏状態からの回復とそれに伴う精神神経症状の回復を呈した 4 症例について分析した。

3-2 方法

3-2-1 研究デザイン

当院消化器外科、血液腫瘍内科を対象とした単施設後方視的観察研究とした。

3-2-2 対象患者

2018 年 1 月から、2020 年 3 月までの期間に消化器がんまたは血液がんと診断され、当院において入院にて化学療法を施行した 121 名中で、化学療法中に血清チアミン値が測定された患者 87 名とした (Figure. 8)。本研究には、第 1 章、第 2 章の症例が含まれるが、第 1 章にて対象とした 2012 年 1 月から 2017 年 12 月までの症例において、一部データの欠損がある症例や、院内にてルーチンワークとしてがん化学療法施行患者に対して血清チアミン値を測定する事となる以前に、WE 疑いにて血清チアミンが測定された症例が存在した。選択バイアスを防ぎ、より精度の高い解析を行うために 2012 年 1 月から 2017 年 12 月までの症例を除外し、上記期間を設定した。

3-2-3 除外患者

以下に該当する患者は除外とした。

- ・原発がんの脳転移を持つ患者：チアミン関連の精神神経症状を正しく評価できない可能性があるため。
- ・原発がんの中樞神経への浸潤がある患者、抗がん薬の髄腔内投与を施行された患者：チアミン関連の精神神経症状を正しく評価できない可能性があるため。
- ・脳血管疾患の既往を有する患者：チアミン関連の精神神経症状を正しく評価できない可能性があるため。
- ・精神疾患、認知症を有する患者：チアミン関連の精神神経症状を正しく評価できない可能性があるため。
- ・胃ろう造設患者：チアミンの吸収に影響を及ぼす可能性があるため。
- ・胃の 50%以上を切除した患者：チアミンの吸収に影響を及ぼす可能性があるため。
- ・重度肝機能障害患者：高アンモニア血症等に関連し、チアミン関連の精神神経症状を正しく評価できない可能性があるため。
- ・化学療法開始前よりチアミンが補充されていた患者：化学療法による血清チアミン値の変動を正しく評価できない可能性があるため。

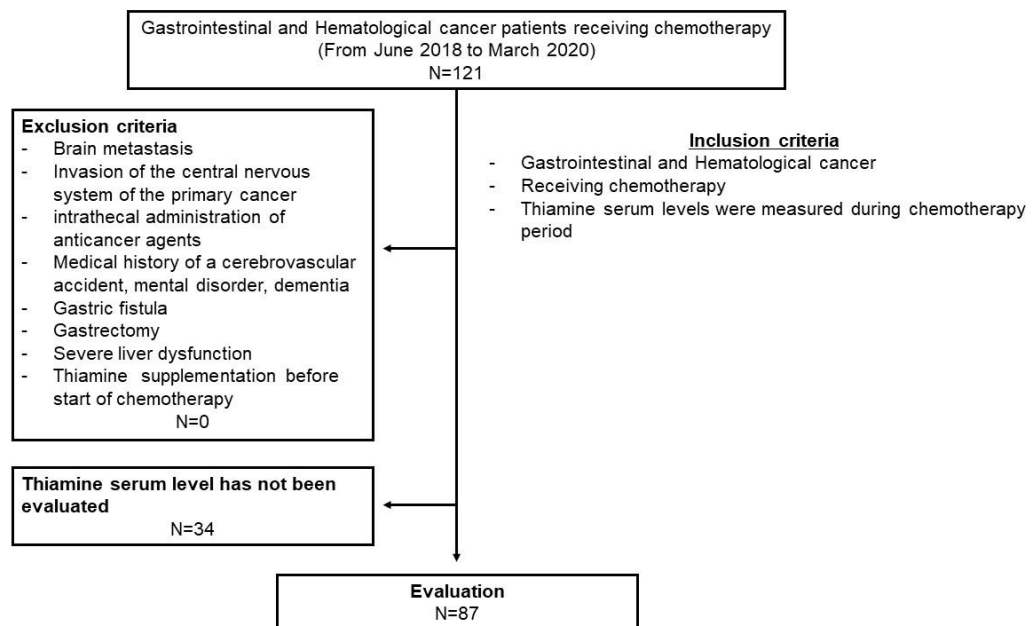


Figure 8. Patient selection flow chart

3-2-4 調査項目

精神神経症状（認知機能低下、注意力低下、気分障害）発現のリスク因子として解析した患者背景（年齢、性別、化学療法施行後の血清チアミン値および血清アルブミン値、血清葉酸値、血清ビタミン B₁₂ 値、飲酒歴、PS、BMI、血清ナトリウム値、血清カルシウム値）、化学療法開始後の血清チアミン値の推移、化学療法中の精神神経症状の頻度、化学療法中の血清チアミン値の低下率、がん化学療法誘発性の有害事象（悪心、嘔吐、食欲不振）とした。血清チアミン値は化学療法開始初日または前日、また、化学療法開始後に測定された。血清チアミン値測定日の 7 日前から、測定当日までの間に報告された事象から判断した。血清チアミン値は当院の基準に順じ、24ng/mL 未満を低値と評価した。サブ解析として、化学療法開始前日または当日から、定期的に血清チアミン値を測定している患者を対象とし、化学療法開始後からの血清チアミン値の推移と精神神経症状の初回発現頻度を評価した。

また、低用量チアミン製剤によって急激なチアミン欠乏状態からの回復とそれに伴う精神神経症状の回復を呈した 4 症例についてまとめ、考察を交えて検討した。血清チアミン値は当院の基準に順じ、24ng/mL 未満を低値と評価した。血清チアミン値は、初回はがん化学療法開始 1 日前に採血された値を、以降は化学療法 2 サイクル目以降の各サイクルにおけるがん化学療法実施初日に採血に採血された値を評価に用いた。

3-2-5 評価項目

精神神経症状発現リスク因子を解析する多変量解析についてはレスポンス群とノンレスポンス群に対して Logistic regression analysis を行った。精神神経症状の有無について、電子カルテの診療録に医師、看護師、薬剤師による精神神経症状が原因で発生したインシデン

ト事例の記載があった場合、また、気分障害やうつ症状などにより治療が延期または中止となった場合、また精神科の介入が必要とされた場合を精神神経症状ありとした。精神神経症状発症有とした症例はそれぞれ、認知機能低下に関しては認知機能低下により内服薬の服薬過誤のインシデント報告があった症例と、治療に関する説明に対して理解不十分のため代理の者に説明が必要となった症例、注意力低下に関しては注意力低下により内服薬の服薬過誤のインシデント報告があった症例と、看護師による服薬準備ミスに関するインシデント報告が2回以上報告された症例、気分障害に関しては気分障害により治療に関する追加説明が必要となった症例または、内服薬の内服拒否があった症例に限定した。精神科の介入に関しては化学療法開始後、治療継続拒否または、治療中断希望があり、主治医により精神科医の心理面談が必要と判断され、精神科への併診依頼があった症例に限定した。説明因子には年齢（65歳以上または未満）、性別、血清アルブミン値低下の有無（4.1mg/mL以下を低下とした）、BMI（22 kg/m²;以上または未満）、血清ナトリウム値低下の有無（139mEq/L未満を低値とした）、血清カルシウム値低下の有無（8.7mg/dL 未満を低値とした）、血清ビタミン B₁₂ 低下の有無（180pg/mL 未満を低値とした）、血清葉酸値低下の有無（4.0ng/mL 未満を低値とした）、血清チアミン値低下の有無（24ng/mL 未満を低値とした）を用い、ステップワイズ法により、 $p < 0.2$ の値を最終解析の説明因子として用いた。

精神神経症状の有無による血清チアミン値の差については Mann-Whitney U-test を用いて、レスポンス群とノンレスポンス群の血清チアミン値を比較した。なお、評価に用いた血清チアミン値は測定期間中の最低値を用いた。血清チアミン値は化学療法開始後から測定が開始され化学療法施行期間中に定期的に測定された。化学療法を施行していない期間に測定された血清チアミン値は評価に用いなかった。抗がん薬の種類によるチアミン低下率の比較として、5-FU がレジメンに含まれる化学療法を施行した群（5-FU 群） vs 5-FU がレジメンに含まれない化学療法を施行した群（non-5-FU 群）、シクロホスファミドがレジメンに含まれる化学療法を施行した群（CPA 群） vs シクロホスファミドがレジメンに含まれない化学療法を施行した群（non-CPA 群）のがん化学療法中血清チアミン値の変化率（＝（最高値－最低値）/最高値×100）を Mann-Whitney U-test を用いて比較した。化学療法開始後の血清チアミン値の推移は Wilcoxon rank sum test を用いて解析を行った。化学療法中の精神神経症状の頻度は記述統計を用いて算出した。血清チアミン値の低下と関連する潜在的交絡因子として、がん化学療法による副作用（悪心、嘔吐、食欲不振、下痢）があり、それらの影響度を評価するために対象患者が評価期間中に発症した有害事象の重症度を集計した。

3-2-6 解析方法

解析は EZR version. 1.36 software (Saitama Medical Center, Jichi Medical University; Saitama, Japan)²⁸⁾を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。本研究は後方視的観察研究であるため、症例数が多いほど信頼性の高いデータが得られる事を前提として、評価可能な症例を全て集積し、解析した。評価期間中にがん化学療法が施行された症例の 72%が評価対象と

なった。脱落例の 28%のデータは解析データとして用いなかった。

3-3 結果

3-3-1 患者背景

解析対象患者は 87 名であった。年齢の中央値は 66 歳で、男性 46 名 (52.8%)、女性 41 (47.1%) であった。原発がん種は消化器がんが 45 名 (51.7%) でその内訳は大腸がんが 27 名 (31.0%)、胃がんが 16 名 (18.4%)、食道がんおよび膵がんがそれぞれ 1 名 (1.2%) だった。血液がんは 42 名 (48.3%) でその内訳は非ホジキンリンパ腫が 12 名 (13.8%)、ホジキンリンパ腫が 2 名 (2.3%)、多発性骨髄腫が 8 名 (9.2%)、白血病が 13 名 (15.0%)、その他が 7 名 (8.1%) であった。飲酒歴なしの患者が 82 名 (94.3%) であり、PS は 0 が 79 名 (91.0%)、1 が 3 名 (3.5%)、2 が 5 名 (5.8%) であった。臨床検査値は基準値から大きく逸脱することはなかった。精神神経症状の発現率に関して、8 名 (9.2%) の患者で認知機能低下、17 名 (20%) の患者で注意力低下、21 名 (24%) の患者で気分障害がみられた (Table.10)。主な使用レジメンについて、消化器がんは FOLFOX (13 名)、S-1+シスプラチン (10 名)、FOLFIRI (5 名) が多く、血液がんに関しては R-CHOP が 4 名だった。

Table 10. Background of patients (n=87).

Median age, years	66
Range	(19 -91)
Gender	Male (%)
	46 (53)
	Female (%)
	41 (47)
Cancer type	Gastrointestinal cancer (n=45, 51.7%)
	n (%)
	Colorectal
	27 (31)
	Gastric
	16 (18)
	Esophageal
	1 (1.2)
	Pancreatic
	1 (1.2)
	Hematological cancer (n=42, 48.3%)
	n (%)
	Leukemia (%)
	13 (15)
	Non-Hodgkin lymphoma (%)
	12 (14)
	Multiple Myeloma (%)
	8 (9.2)
	Hodgkin lymphoma (%)
	2 (2.3)
	Other (%)
	7 (8.1)
Drinking history (no), n (%)	No (%)
	82 (94)
ECOG Performance Status, n (%)	0 (%)
	79 (91)
	1 (%)
	3 (3.5)
	2 (%)
	5 (5.8)
Body mass index (kg/m ²)	Median (interquartile range)
	21.6 (18.7 -24.3)
Laboratory parameter	Median (interquartile range)
Aspartate aminotransferase (IU/L)	22 (18 -31)
Alanine aminotransferase (IU/L)	16 (11 -27)
Total bilirubin (mg/dl)	0.5 (0.4 -0.7)
Serum creatinine (mg/dL)	0.77 (0.60 -0.92)
White blood cell count (10 ³ /μL)	47.6 (34.2 -72.1)
Red blood cell count (10 ⁶ /μL)	357 (293 -419)
Hemoglobin concentration (g/dL)	10.9 (9.3 -12.6)
Serum albumin (g/dL)	3.6 (3.3 -4.1)
Serum total protein (g/dL)	6.6 (6.0 -7.0)
C-reactive protein (mg/dL)	0.18 (0.05 -1.19)
Serum sodium level (mEq/L)	141 (139 -142)
Serum calcium level (mg/dL)	9.0 (8.7 -9.4)
Serum thiamine level (ng/mL)	23 (19 -31)
Serum vitamin B ₁₂ level (pg/mL)	Range
	92->1500
Serum folic acid level (ng/mL)	1.7->22
History of pretreatment (yes), n (%)	54 (62)
Neuropsychiatric symptoms, yes: 39 (44.8%)	
	(yes), n (%)
Cognitive decline (%)	8 (9.2)
Attention decline (%)	17 (20)
Mood disorder (%)	21 (24)

3-3-2 精神神経症状発現リスク因子の解析

44.8%の患者において、精神神経症状発症が発症し、チアミン値が基準値の 24ng/mL 以下が、精神神経症状発現のリスク因子として検出された (odds ratio = 0.040, 95% CI: 0.010-0.163, $p < 0.001$)。年齢、性別、血清アルブミン値、血清葉酸値、血清ビタミン B₁₂ 値、飲酒歴、PS、BMI、血清ナトリウム値、血清カルシウム値は有意なリスク因子として検出されなかった。なお、本研究において、観察された精神神経症状は WE など生命を脅かす重度のものはなかった (Table 11.)。

Table 11. Multivariable analysis for risk factor of neuropsychiatric symptoms (including factors with $p < 0.2$ in univariate analysis).

Variable	Univariate analysis P value	Multivariate analysis			
		P value	OR	95% CI for OR	
Serum thiamine (<24 ng/mL)	<0.001	< 0.001	0.009	0.001	0.092
Age (>65)	0.098	0.086	3.540	0.837	15.00
Serum albumin (≤ 4.1 mg/dL)	0.106	0.180	0.415	0.114	1.500
Serum sodium (<139 mEq/L)	0.024	0.150	0.261	0.042	1.630
Serum calcium (<8.8 mg/dL)	0.361				
Body mass index (<22 kg/m ²)	0.667				
Serum vitamin B ₁₂ (<180 pg/mL)	1.000				
Gender	0.523				
Serum folic acid (<4.1 ng/mL)	0.361				

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, Odds ratio

Factors with $p < 0.2$ in the univariate analysis were used as explanatory variables to perform multivariate analysis.

3-3-3 精神神経症状の有無と血清チアミン値との相関

レスポンス群はノンレスポンス群と比べて、血清チアミン値が有意に低い結果となった (The thiamine serum levels: 18 (12-42) ng/mL vs 28 (11-96) ng/mL, $p=0.001$) (Figure 9.)。

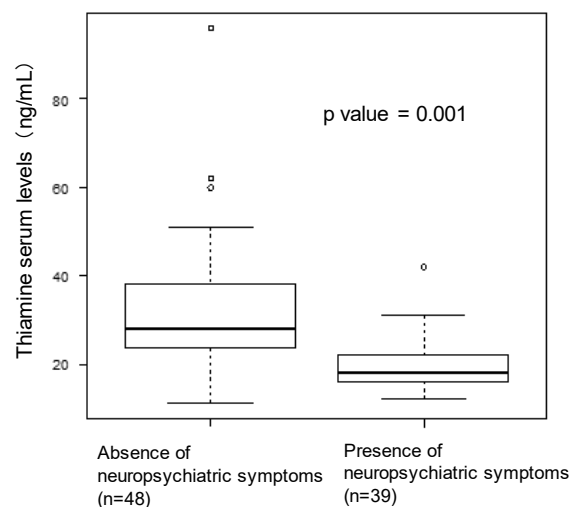


Figure 9. Relationship between the presence of neuropsychiatric symptoms and serum thiamine levels. Cognitive impairment, attention impairment, and mood disorder are classified as neuropsychiatric symptoms. The Mann-Whitney U-test was used for analysis. The serum thiamine levels were 28 (11-96) ng/mL (absence of neuropsychiatric symptoms) and 18 (12-42) ng/mL (presence of neuropsychiatric symptoms).

3-3-4 がん化学療法誘発性の副作用の分析

血清チアミン値の低下に関連しうるがん化学療法誘発性副作用である悪心、嘔吐、食欲不振、下痢は全てのグレード合わせてそれぞれ、33.5%、11.5%、28.7%、9.2%であり、グレード2以上がそれぞれ3.5%、0.0%、3.4%、0.0%であった (Table 12.)。

Table 12. Chemotherapy-induced adverse events.

Adverse events	Grade (%)		
	1	2	3
Nausea	30.0	3.5	0.0
Vomiting	11.5	0.0	0.0
Anorexia	25.3	3.4	0.0
Diarrhea	9.2	0.0	1.2

Adverse events were evaluated by CTCAE version 4.0.

3-3-5 抗がん薬の種類によるチアミン低下率の比較

レスポンス群の血清チアミン値が基準値の 24ng/mL 未満であった患者 36 名の背景について検討したところ、5-FU またはシクロホスファミドがレジメンに含まれる化学療法を施行していた患者は 22 名 (61.1%) であった。5-FU、シクロホスファミドを含むレジメンを実施した患者群 (5FU 群; n=41/CPA 群; n=14) において、それらを含まないレジメンを実施した患者群 (non-5FU 群; n=4/non-CPA 群; n=28) との血清チアミン値の変化率をそれぞれ比較したところ、5-FU 群は non-5-FU 群と比較して血清チアミン値の変化率が有意に低下し、CPA 群も同様に non-CPA 群と比較して血清チアミン値の変化率が有意に低下した (消化器がん : 5FU 群 vs non-5FU 群; 44.1 (0.0-88.2) % vs 8.5 (7.4-15.0) %, p=0.014、血液がん : CPA 群 vs non-CPA 群; 43.7 (6.3-93.6) % vs 28.9 (0.0-63.3) %, p=0.005, Mann-Whitney U-test) (Figure 10.)。

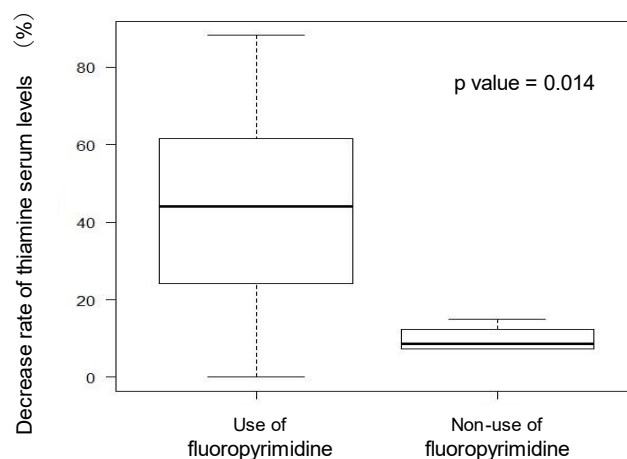


Figure 10-a. Relationship between the use/non-use of fluoropyrimidine and decrease rate of serum thiamine levels in gastrointestinal cancer. The Mann-Whitney U-test was used for analysis. The mean thiamine serum levels were 44.1 (0.0-88.2) % (use of fluoropyrimidine) and 8.5 (7.4-15.0) % (non-use of fluoropyrimidine).

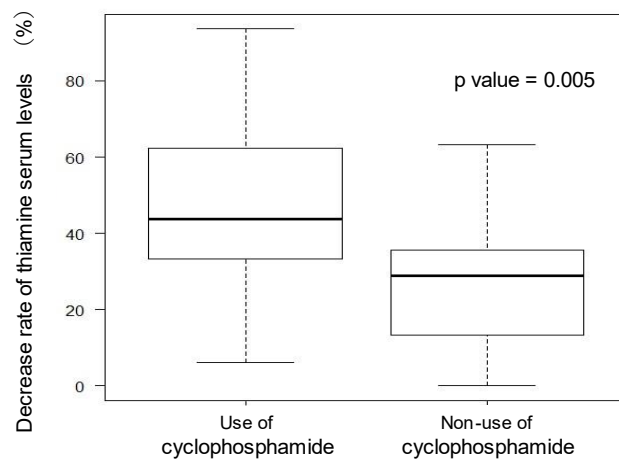


Figure 10-b. Relationship between the use/non-use of cyclophosphamide and decrease rate of serum thiamine levels in hematological cancer. The Mann-Whitney U-test was used for analysis. The mean thiamine serum levels were 43.7 (6.3-93.6) % (use of cyclophosphamide) and 28.9 (0.0-63.3) % (non-use of cyclophosphamide).

3-3-6 初回化学療法開始後の血清チアミン値の推移と精神神経症状の初回発現頻度

初回化学療法開始時点から、定期的に血清チアミン値が測定され、精神神経症状のモニタリングがされていたケモナীব患者のサブセット解析（消化器がん 10 名、血液がん 19 名）において、消化器がん化学療法患者においては、初回化学療法開始時点からの統計学的に有意なチアミン変動はみられなかった。精神神経症状の発現頻度は、初回化学療法開始から観察期間の最終週である 17-20 週が他の期間と比較して高かった。血液がん化学療法患者は、化学療法開始後、血清チアミン値は徐々に低下し、化学療法開始時点と比較し、開始後 5-8 週で血清チアミン値が有意に低下した ($23.5 \pm 7.6\text{ng/mL}$, $p = 0.035$ vs. 0-week, Wilcoxon rank sum test)。精神神経症状の発現頻度は 1-4 週目が 0 週または 5 週以降と比較して頻度が高かった (Figure 11.)。更に、精神神経症状を呈し、データ欠損のない患者 13 名に限定して検討を行った結果、消化器がん患者 ($n=5$) においては化学療法開始後 24 週後に血清チアミン値が最も低下 ($17.6 \pm 2.1\text{ng/mL}$) し、4 名 (80.0%) の患者が 20-24 週後に精神神経症状を発症した。血液がん患者 ($n=8$) においては、化学療法開始後 4 週後に血清チアミン値が最も低下 ($19.3 \pm 6.8\text{ng/mL}$) し、全患者で同時期に精神神経症状が発症した (Figure 12.)。

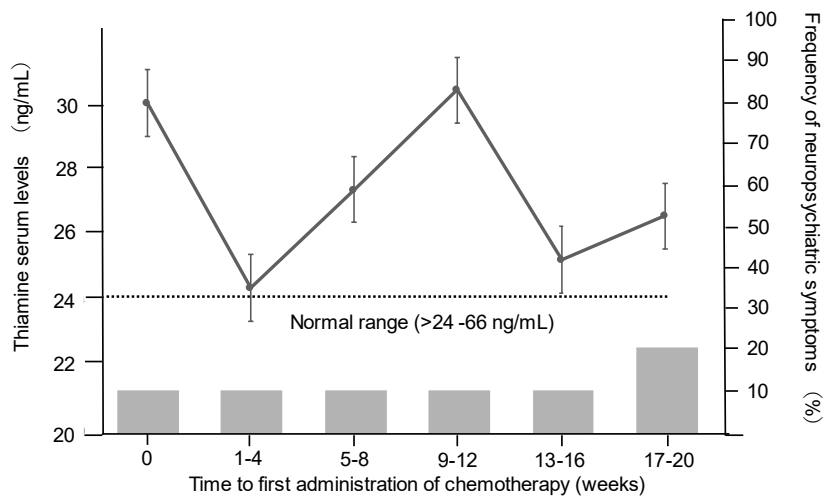


Figure 11-a. Changes in serum thiamine levels and frequency of neuropsychiatric symptoms after chemotherapy in gastrointestinal cancer patients. Sub-analysis in chemotherapy-naïve patients. The Wilcoxon rank sum test was used for analysis of changes in serum thiamine levels. There was no significant difference with 0 week at each point. Each bar means frequency of neuropsychiatric symptoms at each point.

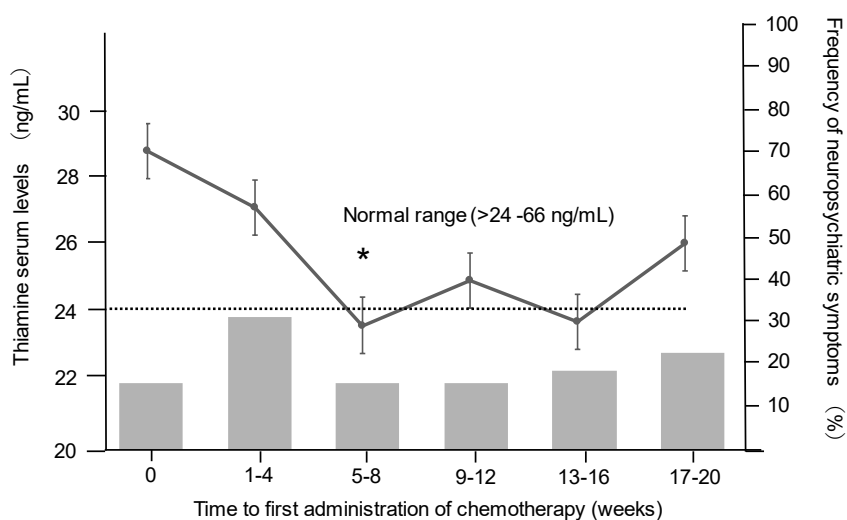


Figure 11-b. Changes in serum thiamine levels and frequency of neuropsychiatric symptoms after chemotherapy in hematological cancer patients. Sub-analysis in chemotherapy-naïve patients. The Wilcoxon rank sum test was used for analysis of changes in serum thiamine levels. * $p = 0.035$ vs 0 week. Each bar means frequency of neuropsychiatric symptoms at each point.

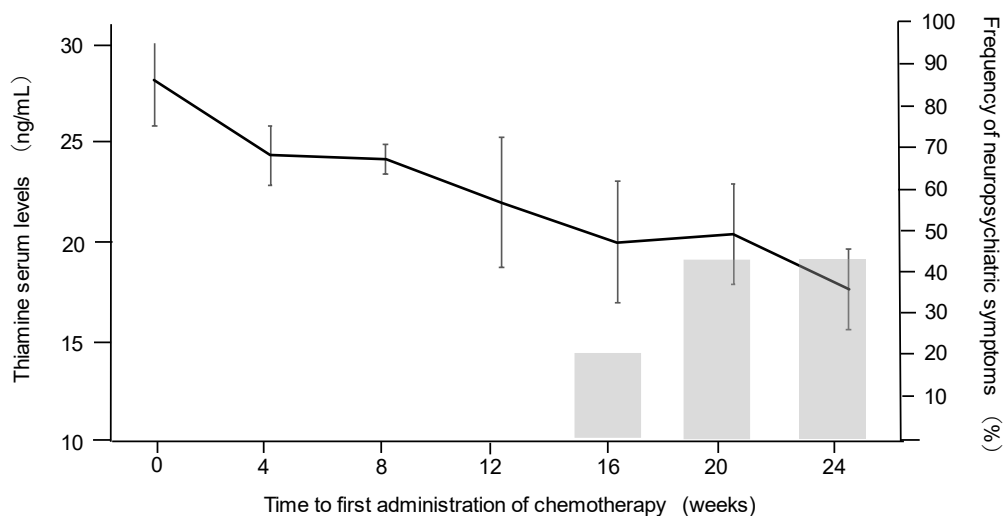


Figure 12-a. Changes in serum thiamine levels and frequency of neuropsychiatric symptoms after chemotherapy in gastrointestinal cancer patients with neuropsychiatric symptoms. Sub-analysis in chemotherapy-naïve patients. Each bar means frequency of neuropsychiatric symptoms at each point.

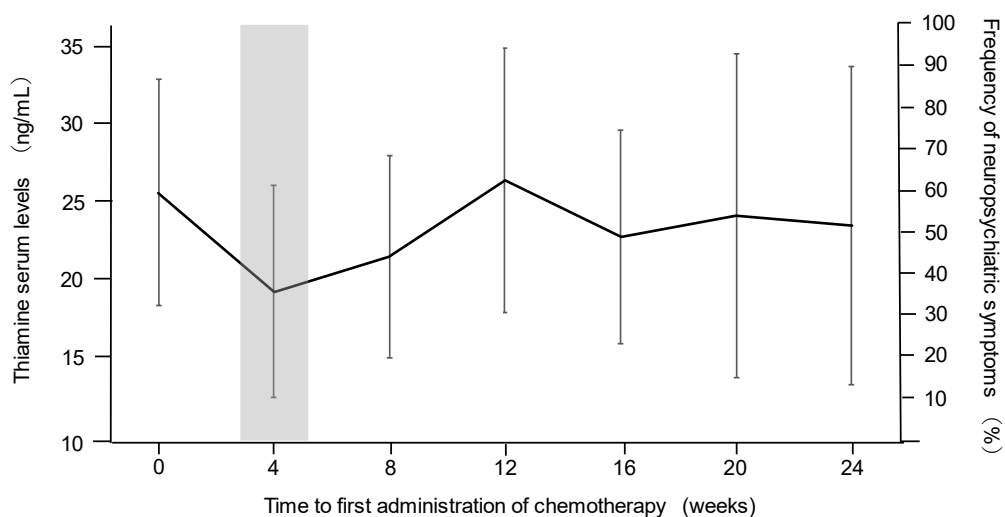


Figure 12-b. Changes in serum thiamine levels and frequency of neuropsychiatric symptoms after chemotherapy in hematological cancer patients with neuropsychiatric symptoms. Sub-analysis in chemotherapy-naïve patients. Each bar means frequency of neuropsychiatric symptoms at each point.

3-3-7 低用量チアミン製剤によって、精神神経症状の著明な改善を認めた 4 症例

大腸がん、胃がん、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫の 4 症例のチアミン欠乏(15-22ng/mL)による精神神経症状が疑われた症例に対して、低用量チアミン (75-100mg/day) の補充が実施された結果、全ての症例で、補充後 15 日以内に著明な精神神経症状の改善と、血清チアミン値の上昇がみられた (Table.13)。なお、対象期間中にチアミンが補充された症例は上記 4 症例のみであった。

大腸がん患者 (Figure 13-a.) においては、がん化学療法 (FOLFIRI / Bevacizumab) 終了後より意識障害、短期記憶障害 (最近覚えた人の名前、携帯電話の操作を忘れる) を呈した。5-FU 誘発性の高アンモニア血症が疑われたが、アンモニア値は正常値 (39 μ g/dL) であり、電解質値も正常であった (血清ナトリウム値: 137mEq/L、血清カルシウム値: 9.1 mg/dL)。頭部 CT の所見も異常なく、チアミン関連精神神経症状が疑われ、血清チアミン値の測定と同日よりチアミン 100mg/day の静脈注射が開始された。翌日より、症状は著明に改善し、3 日後に出された血清チアミン値の結果 (15 ng/mL) より、チアミン関連精神神経症状を深く疑う診断となった。なお、症状改善後も継続して 3 日に 1 回のアンモニア値、電解質の測定が行われたが、異常値を呈することはなかった。チアミン補充開始後、day12 における血清チアミン値が著明に改善したため、チアミンの補充は中止され以降、患者は精神神経症状を呈することはなかった。なお、併用薬 (アムロジピン) に血清チアミンを低下させ得る薬剤、または精神神経症状を呈する薬剤はなかった。

胃がんの患者 (Figure 13-b.) においては、Tegafur/gimeracil/oteracil (S-1)+Trastuzumab +Oxaliplatin 療法中に軽度チアミン低下とともに、一時的な認知機能障害を呈した症例である。患者家族より「明らかに物忘れが増え、見当識障害を呈することがある」との報告を受け、アンモニア値と頭部 CT の画像検査、長谷川式認知症スケールの検査が行われた。結果、アンモニア値 (42 μ g/dL) と、頭部 CT の画像検査に異常はなく、長谷川式認知症スケールの結果は認知症が疑われるスコア (9 点) であった。がん化学療法誘発性有害事象として、グレード 3 の下痢を呈していたため電解質の確認を行ったところ、異常はなかった (血清ナトリウム値: 139mEq/L、血清カルシウム値: 8.8mg/dL)。チアミン関連精神神経症状の疑いにより、血清チアミン値が測定され、同日よりフルスルチアミン 75mg/day の補充が開始された。後に、認知機能は徐々に回復し、チアミン補充開始後 day15 にて長谷川式認知症スケールのスコアは正常値 (22 点) にまで回復した。血清チアミン値測定日より 3 日後に明らかとなった測定結果 (22ng/mL) より、軽度チアミン低下による一時的な認知機能障害疑いの診断となった。その後、15 日間の低用量チアミン経口補充が行われ、チアミン補充中止後も患者は認知機能障害を呈することなく経過した。なお、併用薬 (電解質輸液、宮入菌製剤) に血清チアミンを低下させ得る薬剤、または精神神経症状を呈する薬剤はなかった。

多発性骨髄腫患者 (Figure 13-c.) に関しては、度重なる内服間違いと副作用に対するセルフケア不足により、注意力低下の判定となった。画像所見上、原疾患の中枢神経浸潤はなく、定期的な採血により電解質異常がない事が確認されていた。血清チアミン値の定期検査

において、血清チアミン値の軽度低下（22ng/mL）を呈していたため、軽度チアミン低下による軽度精神神経症状が疑われたため、低用量チアミン（75mg/day）の補充が開始された。補充開始後、服薬アドヒアランスが徐々に改善し、服薬ミスの報告は 7 日以内になくなった。また、がん化学療法誘発性副作用のセルフケアについても著明な改善が見られたことが看護師より報告された。以降、精神神経症状が再燃することはなく、血清チアミン値が改善（163ng/mL）したが、チアミンの補充は継続された。その後も精神神経症状の発現はなく経過した。なお、併用薬（アスピリン、アムロジピン、アシクロビル）に血清チアミンを低下させ得る薬剤、または精神神経症状を呈する薬剤はなかった。

ホジキンリンパ腫患者（Figure 13-d.）に関しては、入院中、看護師に対する繰り返される暴言・暴力行為が報告されていた。画像所見上、原疾患の中枢神経浸潤はなく、定期的な採血により電解質異常がない事が確認されていた。血清チアミン値の定期検査において、血清チアミン値の低下（17ng/mL）を呈していたため、チアミン低下による軽度精神神経症状が疑われたため、低用量チアミン（75mg/day）の補充が開始された。補充開始後、暴言・暴力行動は直ちになくなり、チアミン補充後 day9 にて、血清チアミン値の著明な改善（148ng/mL）を認めた。以降、暴言・暴力行為を含めた精神神経症状はなく経過したため、day29 にてチアミンの補充は中止され、その後も精神神経症状の発現はなく経過した。なお、併用薬（スルファメトキサゾール・トリメトプリム、アシクロビル）に血清チアミンを低下させ得る薬剤、または精神神経症状を呈する薬剤はなかった。

Table 13. Cases of remarkable improvement in neuropsychiatric symptoms after thiamine administration in patients with thiamine decline.

Patient	Neuropsychiatric symptoms	Thiamine administration	Changes in thiamine serum levels
63/F Sigmoid colon cancer	Sudden loss of consciousness and short-term memory impairment.	Thiamine 100mg/day, intravenously for 12 days	15ng/mL to 241ng/mL
74/M Gastric cancer	Rapid cognitive decline and memory impairment.	Fursulthiamine 75mg/day, orally for 15 days	22ng/mL to 109ng/mL
62/M Multiple Myeloma	Multiple medication errors due to markedly reduced adherence and lack of understanding of chemotherapy.	Thiamine 75mg/day, orally for 22 days	15ng/mL to 163ng/mL
77/M Hodgkin lymphoma	Repeated acts of violence.	Thiamine 75mg/day, orally for 29 days	17ng/mL to 148ng/mL

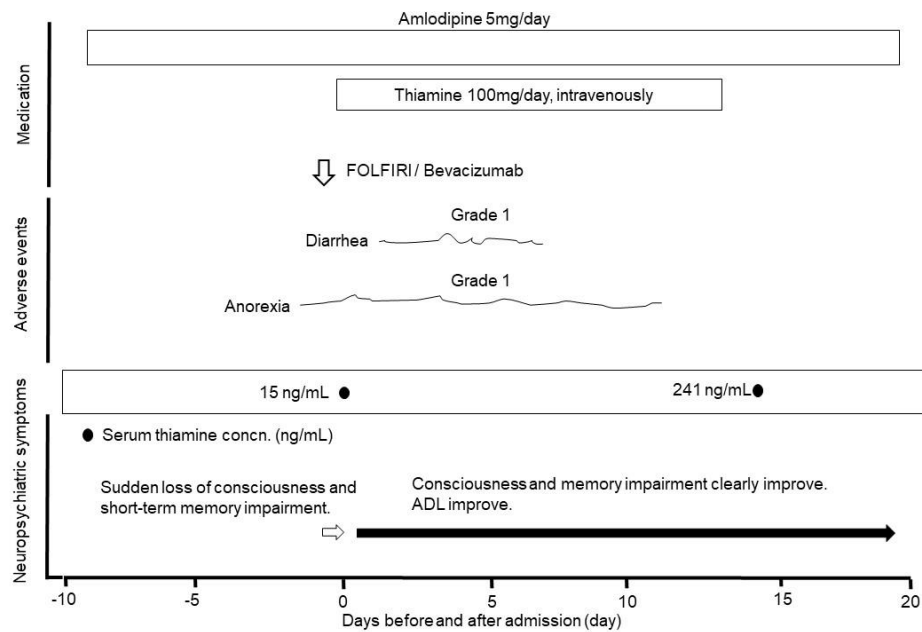


Figure 13-a. Cases of remarkable improvement in neuropsychiatric symptoms after thiamine administration in patients with thiamine decline. Case 1. 63-year-old female sigmoid colon cancer. Adverse events were evaluated by CTCAE version 4.0.

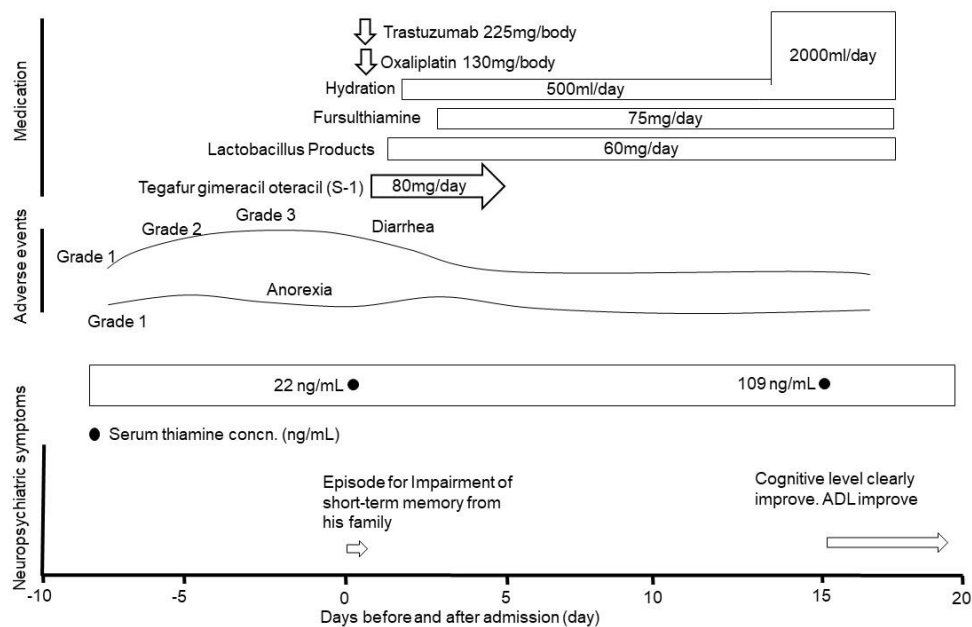


Figure 13-b. Cases of remarkable improvement in neuropsychiatric symptoms after thiamine administration in patients with thiamine decline. Case 2. 74-year-old male gastric colon cancer. Adverse events were evaluated by CTCAE version 4.0.

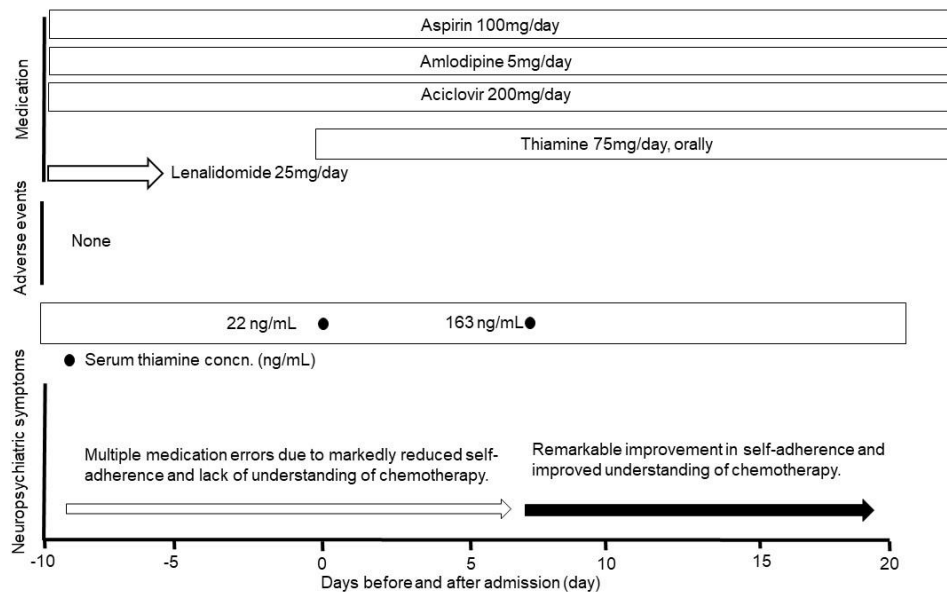


Figure 13-c. Cases of remarkable improvement in neuropsychiatric symptoms after thiamine administration in patients with thiamine decline. Case 3. 62-year-old male multiple myeloma. Adverse events were evaluated by CTCAE version 4.0.

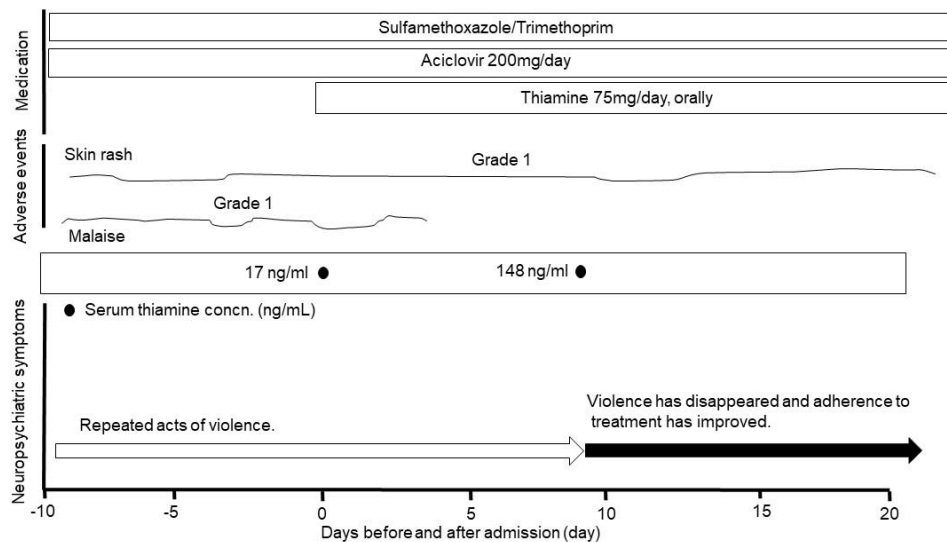


Figure 13-d. Cases of remarkable improvement in neuropsychiatric symptoms after thiamine administration in patients with thiamine decline. Case 4. 77-year-old male Hodgkin lymphoma. Adverse events were evaluated by CTCAE version 4.0.

3-4 考察

本研究では、我々が立てた仮説について 87 症例をもって検討した。第 1 章、第 2 章にて課題となった脱落例による選択バイアスの可能性について、本研究において脱落率は改善し、選択バイアスに対応することができた。消化器がん化学療法患者、血液がん化学療法患者において、化学療法中の精神神経症状発現のリスク因子として、血清チアミン値の低下が検出され、レスポンス群において、血清チアミン値が有意に低い結果となった。症例数を増やした結果、一定の精度をもって仮説を支持する結果が得られた。血清チアミン値低下と精神神経症状発症にはレジメンに含まれる薬剤から、5-FU、シクロホスファミドが関与することが示唆された。また、消化器がん、血液がん共にがん化学療法開始後、血液がんは早期、消化器がんは遅発期に血清チアミン値は低下し、同時期に精神神経症状を発症していた。がん化学療法誘発性の副作用（悪心、嘔吐、食欲不振）に関して、摂食習慣に影響を与えるグレード 2 以上の発現率は悪心 3.5%、食欲不振 3.4%であり、適切な制吐療法により良好にコントロールされていたため、本検討においてはがん化学療法誘発性の副作用のチアミン吸収障害への寄与は少ないと考えられた。

精神神経症状発現のリスク因子を解析した多変量解析において、本検討において症例数を増やす事によって一定の精度をもった結果が得られた。第 1 章、第 2 章において血清チアミン値低下と精神神経症状の発症に関与する可能性が示唆されていた血清アルブミン値の低下は、精神神経症状発症の有意なリスク因子として検出されなかった。これより、精神神経症状の発症には血清チアミン値の低下が強い関連因子として推察され、血清アルブミン値の低下は強い関連因子ではなく、同様に血清チアミン値低下と精神神経症状の発症に関与することが示唆された抗がん薬（5-FU、シクロホスファミド）について検討する必要があった。5-FU またはシクロホスファミドを含むレジメンを施行している群で血清チアミン値の低下率が有意に大きく、薬剤として血清チアミンの低下または活性低下に寄与し血清チアミン値低下に起因した精神神経症状発症への関与が示唆された。

初回がん化学療法開始時点から血清チアミン値の推移と精神神経症状をモニタリングしたサブセット解析においては、血液がん化学療法患者では消化器がん化学療法患者と比較して早期に血清チアミン値が有意に低下し、同時期に精神神経症状が発現した。それに対して、消化器がん化学療法患者においてはチアミンの低下と精神神経症状の発現は遅発性に発現した。消化器がん患者において精神神経症状ががん化学療法開始後遅発性に起こった理由として、原病による消化管機能障害は徐々に進行し摂食障害を誘発する場合が多いことが考えられる。それに対して、血液がんでは異常な細胞代謝亢進が行われる腫瘍と、がん化学療法による更なる細胞代謝促進によるチアミンの急速な消費促進が起因したと考えられる。また、レジメンの投与スケジュールは、消化器がん患者で最も多かったのが 1 日目からの 5-FU 46 時間持続静脈注射を 2 週間に 1 回繰り返すレジメン（FOLFOX、FOLFIRI 関連レジメン（20 名：44.4%））であり、血液がん患者で最も多かったのが 1 日目のシクロホスファミド静脈注射を 3 週間に 1 回繰り返すレジメン（CHOP 関連レジメン（9 名：21.4%））

であった。消化器がん患者においては、がん化学療法の繰り返し施行により、休薬期間中にチアミンの補充が不十分となったタイミングで遅発期に精神神経症状が発現したと考えられた。一方、血液がん患者においては、がん化学療法 1 日目のシクロホスファミドが高投与量でありチアミン活性低下が急激に起こり、早期に精神神経症状が発症したと推察された。

低用量チアミンの補充によって、著明な精神神経症状の改善と血清チアミン値の上昇がみられた 4 症例を経験した。発症した症状は全ての患者において明確な診断がつかない初期の症状であり、チアミン低下以外で精神神経症状発症の原因となりうる高アンモニア血症、電解質異常、脳転移、がんの中枢神経浸潤が否定され、チアミン関連精神神経症状の深い疑いがある症例と診断された。WE におけるチアミン欠乏に対してはチアミン 200mg/day 以上の補充が推奨されている^{39,40)}。しかし、本研究においては 75-100mg/day のチアミン補充によって十分な血清チアミン値の上昇と臨床症状の改善が見られた。本研究においては、症例数が 4 例とケースシリーズ研究にとどまり、数値化が可能な客観的な評価指標を用いた症状改善の評価ができていない点について課題が残ったが、症状の明らかな改善より、初期のチアミン関連精神神経障害に対する治療として低用量チアミンでも十分改善可能である可能性が示唆された。本研究において、WE や脚気心といった致死的な疾患に発展しうるチアミン欠乏症として典型的な症状である眼振や脚気を呈した患者はみられなかったが、病態としては本研究において観察されたチアミン関連精神神経症状も、先の重症神経障害と同様であり、初期の精神神経症状も対応の遅れにより致死的な状況に発展する可能性が十分にあると考える。我々の検討により、特にがん化学療法施行患者に関してはそのリスクは大きく、初期の段階でチアミンの補充が重要である可能性が示唆された。

本検討における交絡因子として、血清チアミン値低下に関連するものは併用薬、がん化学療法の副作用、精神神経症状の発症についてはがんの中枢神経浸潤を含めた脳転移、がん化学療法薬による精神神経症状発症（ケモブレイン）、併用薬、血液 PH の低下、副作用や病状説明などによる気分障害が挙げられる。まず、併用薬について、過去に血清チアミン値低下との関連が報告されている利尿薬⁴¹⁾を短期間のみ低用量で適応されている症例が 1 例存在した。その他、チアミンの低下と関連する薬剤としてメトロニダゾール⁴²⁾の報告、神経症状と関連する薬剤としてカルシニューリン阻害剤と中枢神経毒性の報告⁴³⁻⁴⁶⁾、ポリコナゾールの週数神経毒性の報告⁴⁷⁻⁴⁹⁾がある。これらの薬剤を含め、血清チアミン値低下や精神神経症状発症の直接の原因となりうる薬剤の併用、合併症の存在はなかった。症例数の限界により多変量解析の説明変数に利尿薬の併用を加えることはできなかったが、併用薬について検討すべき症例は 1 例のみであり、併用薬との関連は否定できると考える。がん化学療法の副作用について、摂食習慣に変化が伴うグレード 2 以上の消化器症状や、電解質異常を誘発する危険性の高いグレード 3 以上の下痢を呈した症例が 5%未満であった。よって、同様に多変量解析にて精神神経症状との関連が示される可能性は低いと考える。がんの中枢神経浸潤を含めた脳転移、5-FU による白質脳症⁵⁰⁾については定期的な CT 検査により否定されるため、がんの中枢神経浸潤を含めた脳転移により発症した精神神経症状の可能

性は低いと考える。様々な抗がん薬について発症の可能性が報告されているケモブレイン⁵¹⁾については本検討においても完全に否定できない。抗がん薬誘発性のチアミン関連精神神経症状とケモブレインの臨床症状の鑑別は困難であり、本検討においても鑑別していない。しかし、ケモブレインは血清チアミン値低下を伴わない。ケモブレインの寄与が血清チアミン値の寄与より大きい場合、多変量解析にて血清チアミン値低下が精神神経症状と関連する独立した因子として検出されることはない。がん化学療法施行患者に限定した本検討において、血清チアミン値低下と精神神経症状との関連が統計学的に証明されたことより、ケモブレインよりも血清チアミン値低下の寄与が精神神経症状の発症に強く寄与すると思われる。血液 PH の低下について、本検討においては評価されていない。血清チアミン値低下によりアシドーシスが起ころうが、初期段階にて血液 PH の酸性化が徐々に進行している可能性がある。しかし、血液ガスの測定は侵襲が大きく、必要時にのみ行われるべき検査である。アシドーシスに発展する前の初期段階として、血清チアミン値が有用な参考値になると考える。副作用や入院環境によるストレス、病状説明などによる気分障害を除外することは困難であった。今後、気分障害の原因を含めた客観的な評価方法の確立が必要である。患者負担の少ない評価方法を用いた更なる検討をすることにより、気分障害の評価精度を上げることが必要であると考ええる。

研究の限界として、血清チアミン値が低下するタイミングが治療薬、治療レジメンによって異なる場合、レスポンス群とノンレスポンス群の血清チアミン値の比較結果に影響した可能性がある。レジメンスケジュールによる血清チアミン値に与える影響について更に検討するために、各レジメンの症例数を増やしたうえで、レジメン毎の解析などさらなる検討が望まれる。精神神経症状の評価については医師、看護師、薬剤師によるカルテ記載が原資料となっているが、多職種による評価であり、一定の判断基準をもってカルテ記載されていない可能性がある。更に、オーダー漏れ等により改善はされたものの脱落例が存在したこと、高アンモニア血症発症のモニタリング指標であるアンモニア値、がん関連血栓症の発症と関連する D-dimer が定期的に測定されていなかったため、データの欠損が多く多変量解析の説明変数として解析することができなかった点が挙げられる。これらの点を改善するため、採血のタイミングをプロトコルにて定め、客観的な評価指標を用いた前向き研究の実施が必要である。

総じて、我々の研究により、がん化学療法施行患者において、軽度の血清チアミン低下と初期の精神神経症状が相関することが示唆され、薬剤（5-FU、シクロホスファミド）との関連性が考えられた。血液がん患者においては早期に、消化器がん患者においては遅発期にがん化学療法によるチアミン低下の可能性と初期のチアミン関連精神神経障害に対する評価が有用であり、治療としての低用量チアミンの有用性の可能性が示唆された。しかし、血清チアミン値低下や精神神経症状の発症と関連しうる交絡因子が多数存在するため、症例数の増加と客観的な評価指標を用いた更なる検討が必要であると考ええる。

3-5 小括

消化器がん、血液がん化学療法施行患者において、血清チアミン値低下と初期の精神神経症状が関連することが示唆され、血清チアミン値低下と精神神経症状発症に 5-FU、シクロホスファミドが関与する可能性が考えられた。また、化学療法により特に血液がんにおいては初期に、消化器がんにおいては遅発期に血清チアミン値が低下しやすく、同時期に精神神経症状が発症する傾向でありチアミン関連精神神経障害に対する治療としての低用量チアミンの投与が有用である可能性が示唆された。

総括

本研究により、消化器がん、血液がん化学療法施行患者において、軽度の血清チアミン値低下と初期の精神神経症状が関連することと、化学療法施行により、血清チアミン値が低下する可能性が示唆された。3つの研究より、消化器がん、血液がん化学療法施行患者における我々の立てた仮説を支持する結果が得られた。過去の報告において、がん化学療法施行患者における初期のチアミン関連精神神経症状に関する報告はなく、生命に関わる深刻な精神神経症状に関する報告に限定されている。また、本研究において関連性が示唆された5-FUやシクロホスファミドをはじめとしたがん化学療法薬の添付文書やインタビューフォームにおいて、血清チアミン値低下に関する情報はない。深刻な神経障害に進展しうる初期のチアミン関連精神神経症状とがん化学療法に関する報告は重症精神神経障害発症予防の一助となる新規の発見となった。古くより、チアミンと精神神経症状に関する研究は行われてきたが、本研究の様にがん化学療法に関連した報告がこれまでなかった理由として、臨床において、血清チアミン値の測定は外部委託である施設がほとんどであり、結果の到着まで数日を要するため、血清チアミン値の測定は重度の精神神経症状を呈した患者において、WEの診断として用いられる場合がほとんどであり、ルーチンワークとして血清チアミン値を測定している施設がほとんどないこと³²⁾、チアミン以外が関連する精神神経症状などのマスキング要因の可能性が多数存在する事が考えられるが、がん化学療法中に精神神経症状を発症した患者において、血清チアミン値は有用な参考値となり、特に血液がんにおいては初期に、消化器がんにおいては遅発期に血清チアミン値が低下しやすい傾向であり、チアミン関連精神神経症状の評価が有用であり、治療としてチアミンの補充が症状改善の一助となる可能性が示唆された。症例の集積状況により、本検討の対象疾患は消化器がんと血液がん限定され、血清チアミン値低下と精神神経症状の発症と関連しうる交絡因子について更に検討する必要性があり、研究の一般化のためには、症例数を増加させて上でプロトコルに基づいた評価をした研究が必要であると考え。今後、他のがん種を含めた検討と精神神経症状に関する客観的評価指標を用いた前向き研究を進め、チアミン関連神経症状の発症予防と治療につながるエビデンスの構築を目指していきたい。

謝辞

本論文を作成するにあたり、ご指導を頂いた東京薬科大学薬学部医療衛生薬学科医薬品安全管理学教室の杉浦宗敏教授に心より感謝致します。また、日常の議論を通じて多くの知識や示唆を頂戴いたしました東京大学医科学研究所附属病院薬剤部の黒田誠一郎薬剤部長、東京大学医科学研究所フロンティア外科学分野の志田大教授、愛甲丞准教授、阿彦友佳助教、東京大学医科学研究所附属病院外科の釣田義一郎医師、黒川友博医師、谷澤健太郎医師、金本義明医師、同血液腫瘍内科の今井陽一准教授、川俣豊隆助教、佐藤亜紀助教、横山和明助教、安藤匠平医師、東京医科歯科大学の東條有伸副学長、統計学に関して多大なるご助言を頂きました東京大学医科学研究所附属先端医療研究センターの野島正寛准教授、本研究のアイデアを提供してくださいました明治薬科大学薬学部治療評価学教室の安武夫准教授に深く感謝致します。

引用文献

- 1) Harper C, The neuropathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol Alcohol*, 44, 136-140 (2009).
- 2) Scalzo SJ, Bowden SC, Ambrose ML, Whelan G, Cook MJ, Wernicke-Korsakoff syndrome not related to alcohol use: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86, 1362-1368 (2015).
- 3) Zhao N, Zhong C, Wang Y, Zhao Y, Gong N, Zhou G, Xu T, Hong Z, Impaired hippocampal neurogenesis is involved in cognitive dysfunction induced by thiamine deficiency at early pre-pathological lesion stage. *Neurobiol Dis*, 29, 176-185 (2008).
- 4) Benton D, Griffiths R, Haller J, Thiamine supplementation mood and cognitive functioning. *Psychopharmacology (Berl)*, 129, 66-71 (1997).
- 5) Ghaleiha A, Davari H, Jahangard L, Haghighi M, Ahmadpanah M, Seifrabie MA, Bajoghli H, Trachsler EH, Brand S, Adjuvant thiamine improved standard treatment in patients with major depressive disorder: results from a randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 266, 695-702 (2016).
- 6) Grzeda EI, Alici Y, Hatzoglou V, Nelson C, Breitbart W, Nonalcoholic Thiamine-Related Encephalopathy (Wernicke-Korsakoff Syndrome) Among Inpatients With Cancer: A Series of 18 Cases. *Psychosomatics*, 57, 71-81 (2016).
- 7) Iwase K, Higaki J, Yoon HE, Mikata S, Miyazaki M, Kamiike W, Reduced thiamine (vitamin B1) levels following gastrectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer*, 5, 77-82 (2002).
- 8) Aksoy M, Basu TK, Brient J, Dickerson JW, Thiamin status of patients treated with drug combinations containing 5-fluorouracil. *Eur. J. Cancer*, 16, 1041-1045 (1980).
- 9) Seligmann H, Levi R, Konijn AM, Prokocimer M, Thiamine deficiency in patients with B-chronic lymphocytic leukaemia: a pilot study. *Postgrad Med J*, 77, 582-585 (2001).
- 10) Buesa JM, Tejjido PG, Losa R, Fra J, Treatment of ifosfamide encephalopathy with intravenous thiamin. *Clin Cancer Res*, 9, 4636-4637 (2003).
- 11) Imtiaz S, Muzaffar N, Ifosfamide neurotoxicity in a young female with a remarkable response to thiamine. *J Pak Med Assoc*, 60, 867-869 (2010).
- 12) Zaanen HCV, Lelie JVD, Thiamine deficiency in hematologic malignant tumors. *Cancer*, 69, 1710-1713 (1992).
- 13) Grzeda EI, Kutner HE, Nicolson SE, Wernicke-Korsakoff-syndrome: under-recognized and under-treated. *Psychosomatics*, 53, 507-516 (2012).
- 14) Boniol S, Boyd M, Koreth R, Burton GV, Wernicke encephalopathy complicating lymphoma therapy: case report and literature review. *South Med J*, 100, 717-719 (2007).
- 15) Whitfield KC, Bourassa MW, Adamolekun B, Bergeron G, Bettendorff L, Brown KH, Cox L, Valevski AF, Fischer PR, Frank EL, Hiffler L, Hlaing LM, Jefferds ME, Kapner H,

Kounnavong S, Mousavi MPS, Roth DE, Tsaloglou MN, Wieringa F, GCombs Jr GF, Thiamine deficiency disorders: diagnosis, prevalence, and a roadmap for global control programs. *Ann N Y Acad Sci*, 1430, 3-43 (2018).

16) Valevski AF, Thiamine (vitamin B1), *J. Evid. Based Complement. Altern. Med*, 16, 12–20 (2011).

17) Langlais PJ, Mair RG, Protective effects of the glutamate antagonist MK-801 on pyriethamine-induced lesions and amino acid changes in rat brain. *J Neurosci*, 10, 1664-1674 (1990).

18) Todd KG, Butterworth RF, Evaluation of the role of NMDA-mediated excitotoxicity in the selective neuronal loss in experimental Wernicke encephalopathy. *Exp Neurol*, 149, 130-138 (1998).

19) Todd KG, Butterworth RF, Increased neuronal cell survival after L-deprenyl treatment in experimental thiamine deficiency. *J Neurosci Res*, 52, 240-246 (1998).

20) Hazell AS, Wang C, Downregulation of complexin I and complexin II in the medial thalamus is blocked by N-acetylcysteine in experimental Wernicke's encephalopathy. *J Neurosci Res*, 79, 200-207 (2005).

21) Hazell AS, Sheedy D, Oanea R, Aghourian M, Sun S, Jung JY, Wang D, Wang C, Loss of astrocytic glutamate transporters in Wernicke encephalopathy. *Glia*, 58, 148-156 (2010).

22) Torvik A, Two types of brain lesions in Wernicke's encephalopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 11, 179-190 (1985).

23) Vortmeyer AO, Colmant HJ, Differentiation between brain lesions in experimental thiamine deficiency. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 414, 61-67 (1988).

24) Calingasan NY, Baker H, Sheu KF, Gibson GE, Blood-brain barrier abnormalities in vulnerable brain regions during thiamine deficiency. *Exp Neurol*, 134, 64-72 (1995).

25) Grzeda EI, Hsu AJ, Hatzoglou V, Nelson C, Breitbart W, Palliative treatment of thiamine-related encephalopathy (Wernicke's encephalopathy) in cancer: A case series and review of the literature. *Palliat Support Care*, 13, 1241-1249 (2015).

26) Iimura Y, Yasu T, Momo K, Kuroda S, Kanemoto Y, Yazawa K, Tsurita G, Thiamine deficiency as a possible cofactor causing cognitive dysfunction in a patient with end-stage gastric cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 57, 416-419 (2019).

27) Yasu T, Iimura Y, Momo K, Kuroda S, Potential thiamine deficiency in elderly patients with gastrointestinal cancer undergoing chemotherapy. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 58, 174-176 (2020).

28) Kanda Y, Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*, 48, 452-458 (2013).

29) Grzeda EI, Shen MJ, Alici Y, Wills J, Nelson C, Breitbart W, High rate of thiamine

- deficiency among inpatients with cancer referred for psychiatric consultation: results of a single site prevalence study. *Psychooncology*, 26, 1384-1389 (2017).
- 30) Lange M, Joly F, Vardy J, Ahles T, Dubois M, Tron L, Winocur G, MBD, Castel H, Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Ann Oncol*, 30, 1925-1940 (2019).
- 31) Uchida Y, Sugiura S, Nishita Y, Saji N, Sone M, Ueda H, Age-related hearing loss and cognitive decline - The potential mechanisms linking the two. *Auris Nasus Larynx*, 46, 1-9 (2019).
- 32) Thomson AD, Marshall EJ, Guerrini I, Biomarkers for detecting thiamine deficiency--improving confidence and taking a comprehensive history are also important. *Alcohol Alcohol*, 45, 213 (2010).
- 33) Fujisawa H, Sugimura Y, Takagi H, Mizoguchi H, Takeuchi H, Izumida H, Nakashima K, Ochiai H, Takeuchi S, Kiyota A, Fukumoto K, Iwama S, Takagishi Y, Hayashi Y, Arima H, Komatsu Y, Murata Y, Oiso Y, Chronic Hyponatremia Causes Neurologic and Psychologic Impairments. *J Am Soc Nephrol*, 27, 766-780 (2016).
- 34) Sato K, Mano T, Ihara R, Suzuki K, Tomita N, Arai H, Ishii K, Senda M, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Matsuda H, Iwatsubo T, Toda T, Iwata A, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, and Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Lower Serum Calcium as a Potentially Associated Factor for Conversion of Mild Cognitive Impairment to Early Alzheimer's Disease in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *J Alzheimers Dis*, 68, 777-788 (2019).
- 35) Palevsky PM, Bhagrath R, Greenberg A, Hyponatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med*, 124, 197-203 (1996).
- 36) Seeman MV, Psychopathology in women and men: focus on female hormones. *Am J Psychiatry*, 154, 1641-1647 (1997).
- 37) Serin HM, Arslan EA, Neurological symptoms of vitamin B12 deficiency: analysis of pediatric patients. *Acta Clin Croat*, 58, 295-302 (2019).
- 38) Reynolds EH, The neurology of folic acid deficiency. *Handb Clin Neurol*, 120, 927-943 (2014).
- 39) Galvin R, Bråthen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA, EFNS, EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol*, 17, 1408-1418 (2010).
- 40) Thomson AD, Cook CCH, Touquet R, Henry JA, Royal College of Physicians, London, The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department. *Alcohol Alcohol*, 37, 513-521 (2002).

- 41) Rieck J, Halkin H, Almog S, Seligman H, Lubetsky A, Olchovsky D, Ezra D, Urinary loss of thiamine is increased by low doses of furosemide in healthy volunteers. *J Lab Clin Med*, 134, 238-243 (1999).
- 42) Hassan MH, Awadalla EA, Ali RA, Fouad SS, Abdel-Kahaar E, Thiamine deficiency and oxidative stress induced by prolonged metronidazole therapy can explain its side effects of neurotoxicity and infertility in experimental animals: Effect of grapefruit co-therapy. *Hum Exp Toxicol*, 39, 834-847 (2020).
- 43) Hauben M, Cyclosporine neurotoxicity. *Pharmacotherapy*, 16,576-583 (1996).
- 44) Bechstein WO. Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management. *Transpl Int*. 13, 313-326 (2000).
- 45) Wijdicks EF, Neurotoxicity of immunosuppressive drugs. *Liver Transpl*. 7, 937-942 (2001).
- 46) Senzolo M, Ferronato C, Burra P, Neurologic complications after solid organ transplantation. *Transpl Int*. 22, 269-278 (2009).
- 47) Xing Y, Chen L, Feng Y, Zhou Y, Zhai Y, Lu J. Meta-analysis of the safety of voriconazole in definitive, empirical, and prophylactic therapies for invasive fungal infections. *BMC Infect Dis*. 17, 798 (2017).
- 48) Pea F, Viale P, Hallucinations during voriconazole therapy. *Ther Drug Monit*. 31, 135-136 (2009).
- 49) Kim SH, Yim DS, Choi SM, Kwon JC, Han S, Lee DG, Park C, Kwon EY, Park SH, Choi JH, Yoo JH, Voriconazole-related severe adverse events. *Int J Infect Dis*. 15, e753-758 (2011).
- 50) Aoki N, Reversible leucoencephalopathy caused by 5-fluorouracil derivatives, presenting as akinetic mutism. *Surg Neurol*. 25, 279-282 (1986).
- 51) American Cancer Society ウェブサイト. <https://www.cancer.org/>, Chemo Brain ; 2020 (閲覧日 : 2021 年 4 月 23 日)