

【別紙 2】

審査の結果の要旨

氏名 石神 浩徳

本研究は、腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の胃癌症例を対象として、抗癌剤パクリタキセルの腹腔内投与を全身化学療法と併用し、奏効後に手術を施行するという集学的治療の安全性と有効性について評価したものであり、下記の結果を得ている。

1. S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の第 I 相試験では、S-1、パクリタキセル経静脈投与の用量をそれぞれ 80 mg/m²/day、50 mg/m²に固定し、パクリタキセル腹腔内投与の用量を 20 mg/m²より増量した。用量制限毒性として 30 mg/m²において 3 例中 2 例に CTCAE Grade 3 の発熱性好中球減少症および下痢を認め、推奨投与量を 20 mg/m²に決定した。薬物動態試験では、腹腔内濃度は投与後 72 時間にわたり有効濃度を超えていた。

本療法の第 II 相試験では、主要評価項目である 1 年全生存割合は 78% (95% 信頼区間 [CI] 65–90%) であった。腹水貯留例 21 例中、腹水の消失を 5 例、減少を 8 例 13 例に認め、有効率は 62% であった。腹腔洗浄細胞診では、陽性例 28 例中 24 例 (86%) において陰性化が確認された。主な有害事象 (Grade 3/4) は、好中球数減少 (38%)、白血球減少 (18%) であり、悪心、食欲不振などの非血液毒性は比較的軽度であった。

2. 本療法を施行した胃癌 100 例中 64 例に対して、本療法の奏効後に胃切除を施行した。術後に Clavien-Dindo Grade 3 以上の重篤な合併症はみられず、Grade 2 の合併症は縫合不全、臍液瘻各 2 例であった。切除例 64 例中 44 例 (69%) では腫瘍遺残を認めなかった (R0)。原発巣における組織学的効果判定では、Grade 2 以上の奏効が 16 例 (25%) で確認され、うち 2 例は Grade 3 (完全奏効) であった。切除例および非切除例の生存期間中央値はそれぞれ 30.5 か月 (95% CI 23.6–37.7 か月)、14.3 か月 (95% CI 10.0–17.8 か月) であった。切除例におけるサブグループ解析では、腹膜播種の程度が軽い P0CY1/P1 症例および組織学的効果が高い Grade 2/3 の症例は有意に予後良好であった ($p = 0.019$)。無増悪生存期間中央値は 17.0 か月 (95% CI 13.8–24.6 か月) であり、腫瘍増悪の初発部位は腹膜が 38 例、腹膜以外が 26 例 (うち 6 例では腹膜と腹膜以外の両方) であった。以上より、本療法奏効の胃切除は安全であり、生存期間延長に寄与する可能性があることが示唆された。

以上、本論文は腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の胃癌に対する S-1+パクリタキセル 経静脈・腹腔内併用療法および奏効後胃切除の安全性と有効性を明らかにした。本研究は、腹膜播種陽性または腹腔細胞診陽性の胃癌の治療成績の向上に重要な貢献をなすと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。