

## 論文の内容の要旨

論文題目 切除不能進行膵癌に対するサルベージ化学療法についての検討

氏名 高原 楠晃

切除不能進行膵癌の予後は極めて不良であり、その改善のためには化学療法の発展が必須である。長期生存を達成するためには、1次治療のみならず2次治療以降の有効なサルベージ療法の開発も重要であるが、その報告は少ない。本研究では前治療に不応となった進行膵癌に対するサルベージ療法として、イリノテカン療法および S-1+オキサリプラチン併用療法、また癌性腹水例に対する S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の検討を行った。本邦では、Gemcitabine (GEM) 及び S-1 の2剤が保険適応であり、いずれも IRB の承認のもとに、自主臨床試験として適応外の薬剤を使用した。

研究①では GEM 及び S-1 に不応となった切除不能進行膵癌 56 例を対象に、イリノテカン療法の安全性、有効性を検討した。主要評価項目である奏功率は 4%、病勢コントロール率は 45%であった。無増悪生存期間 (PFS) および全生存期間 (OS) はそれぞれ 2.9 ヶ月 (95%信頼区間, 1.8-3.5 ヶ月) / 5.3 ヶ月 (95%信頼区間, 4.5-6.8 ヶ月) であり、1次治療開始からの OS 中央値は、19.5 ヶ月 (95%信頼区間, 15.3-23.8 ヶ月) であった。Dose intensity は 71%、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) grade 3 以上の重篤な有害事象は、好中球減少 16 例 (29%)、貧血 7 例 (13%)、食欲不振 6 例 (11%) であった。なおイリノテカンは胆汁排泄型の薬剤であるため、胆道鬱滞例では排泄遅延から血中濃度上昇を来し、有害事象の頻度が増加することが知られている。そのため閉塞性黄疸合併による影響を検討したが、適切な胆道ドレナージが施行されている症例では血液毒性及び非血液毒性ともに上昇することはなかった。またイリノテカンの有害事象は UGT1A1 遺伝子多型と関連することが示されており、同意の得られた 44 例を対象に、UGT1A1 遺伝子多型と安全性および有効性との関連性についても検討した。UGT1A1 遺伝子型は \*1/\*1 29 例 (66%)、\*1/\*6 11 例 (25%)、\*6/\*6 3 例 (7%)、\*6/\*28 1 例 (2%) であった。UGT1A1 \*1/\*1 ( $n = 29$ ) とそれ以外 ( $n = 15$ ) の2群間での比較では、\*1/\*1 群で好中球減少および食欲不振が有意に少なく ( $p = 0.04$ ,  $p = 0.03$ )、dose intensity が高い傾向にあった (69.3% vs. 62.3%,  $p = 0.08$ )。一方、PFS は\*1/\*1 群で有意に短く (1.8 ヶ月 vs. 5.3 ヶ月,  $p = 0.05$ )、OS は\*1/\*1 群で短い傾向にあった (4.8 ヶ月 vs. 8.0 ヶ月,  $p = 0.08$ )。す

なわち UGT1A1\*1/\*1 群ではイリノテカン療法による有害事象の頻度が少ないが、有効性も乏しい可能性が示唆され、今後の個別治療への応用が期待された。

研究②では GEM を含む前治療に不応の進行膵癌 30 例を対象に S-1+オキサリプラチン併用療法の安全性及び有効性を検討した。対象患者は全例で GEM を含む 1 次治療を受けており、2 次治療 (S-1 の使用歴なし) としては 11 症例 (37%)、3 次治療以降 (S-1 の使用歴あり) としては 19 例 (63%) であった。抗腫瘍効果については、奏効率 10%、病勢コントロール率 50% であった。PFS 及び OS はそれぞれ 3.4 ヶ月 (95%信頼区間, 1.3-5.3 ヶ月)、5.0 ヶ月 (95%信頼区間, 3.4-7.4 ヶ月) であった。1 次治療開始からの OS は 16.0 ヶ月 (95%信頼区間, 13.4-22.5 ヶ月) であった。本治療を 2 次治療あるいは 3 次治療以降として受けた 2 群で治療成績を比較した。奏効率は 27.3% vs. 0% ( $p=0.04$ )、病勢コントロール率は 72.7% vs. 36.8% ( $p=0.12$ )、PFS は 5.6 vs. 2.8 ヶ月 ( $p=0.01$ )、OS は 9.1 vs. 3.9 ヶ月 ( $p<0.01$ ) で 2 次治療群の成績が良好であったが、S-1 使用歴の有無による違いと考えている。S-1 およびオキサリプラチンの dose intensity は、それぞれ 89%、97% であった。Grade3 以上の重篤な有害事象は、好中球減少 3 例 (10%)、下痢 2 例 (7%)、貧血 1 例 (3%) であった。オキサリプラチン特有の有害事象である末梢神経障害は Grade2 2 例 (7%) を認め、それぞれ 3 コース目および 6 コース目に生じたが、治療の中止により軽快した。好中球減少性発熱や有害事象に関連する死亡は認めず、認容性が示された。

腹膜播種が発生した膵癌の予後は極めて不良で、当科における膵癌の治療成績の後ろ向きの解析においても、癌性腹水診断後の OS 中央値は 47 日であった。従って既存の治療成績は不十分で新たな治療方法の開発が必要であると考えられた。そのため癌性腹水を伴う進行膵癌に注目し、研究③として GEM 不応を対象に S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法についての検討を行った。予定登録 30 症例のうち、解析時点で 19 例の登録が得られたため、治療成績を中間報告した。対象患者のうち 18 例 (95%) が腹膜播種以外の遠隔転移を認め、日本胃癌学会の基準による腹水量の分類では、少量/中等量/多量=9 例 (47%) / 6 例 (32%) / 4 例 (21%) であった。解析時点で全例が死亡しており、本治療を継続している症例はなかった。全例で GEM を含む前治療を受けており、8 例 (42%) で 2 次治療として、8 例 (42%) で 3 次治療として、3 例 (16%) で 4 次治療として、本治療が施行された。1 次治療開始から本治療開始までの期間中央値 (範囲) は、13.5 ヶ月 (3.5-47.0 ヶ月) あった。本試験の主要評価項目である OS は、4.7 ヶ月 (95% 信頼区間, 2.1-5.3 ヶ月)、PFS は 2.0 ヶ月 (95% 信頼区間, 0.9-4.1 ヶ月) であった。本試験の対象患者は全例で測定可能病変を有し、抗腫瘍効果は奏効率 10%、病勢コントロール率 47% であった。腹水量は 2 例 (10%) で消失、4 例 (21%) で減少した。また各コース初日に評価した腹水細胞診にて

class1 が 2 回以上続く場合を腹水細胞診陰性化と定義すると、6 例 (32%) で腹水細胞診陰性化が得られた。治療前後で審査腹腔鏡を施行し得た症例にて、腹膜播種結節の著明な縮小効果が示された。1 次治療開始からの OS は、18.4 カ月 (95%信頼区間, 11.7-26.2 カ月)であった。本治療を 2 コース完遂できたのは、14 例 (74%) で、本治療の中止理由は、腫瘍増大 11 例 (58%)、PS 悪化 2 例 (11%)、有害事象 2 例 (11%)、他疾患 4 例 (低血糖による意識障害 1 例、肺炎 1 例、吐血 2 例)であった。Grade3 以上の重篤な有害事象は、白血球減少 9 例 (47%)、好中球減少 8 例 (42%)、貧血 5 例 (26%)、血小板減少 3 例 (16%)、食欲不振 2 例 (11%)、腹腔カテーテル・ポート感染 2 例 (11%) であった。好中球減少性発熱は 2 例 (11%) に認めた。S-1 およびパクリタキセル経静脈投与、腹腔内投与の dose intensity は、それぞれ 77%、82%、88%であった。依然、治療成績は厳しいが、著効例も経験され、本療法が、膵癌癌性腹水例に対する治療の選択肢に成り得ることを報告した。

上記のように、本研究では、前治療に不応となった進行膵癌に対するサルベージ療法として、イリノテカン療法および S-1+オキサリプラチン併用療法、また癌性腹水例に対する S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の検討を行った。OS はそれぞれ 5.3 カ月、5.0 カ月、4.7 カ月で、PFS は 2.9 カ月、3.4 カ月、2.0 カ月であった。また奏効率は 4%、10%、10%で、病勢コントロール率は 45%、50%、47%であり、既報と比較しても同等の成績が得られた。また、いずれも安全で認容性のある治療法であることが示された。

GEM 不応膵癌に対する best supportive care (BSC) の OS は約 2 カ月と報告されている。一方、本研究におけるサルベージ療法の OS は 4.7-5.3 カ月であり、既報においても膵癌におけるサルベージ療法の有効性を示唆するエビデンスが蓄積されつつある。しかし、これらの多くの試験は単アームの第 II 相試験で、対象患者の背景が均一でないことから、その結果の解釈には注意が必要である。サルベージ療法と BSC の大規模なランダム化比較試験は存在せず、サルベージ療法による予後延長効果については結論が出ていない。Rahma らは、膵癌に対する 2 次化学療法についての systematic review を行い、2 次化学療法は BSC と比較して、予後の延長と関連すると報告している。また Teo らは、2 次化学療法の導入率が報告されている、1 次化学療法の第 II/III 相試験について pooled analysis を行い、2 次治療の導入率と全生存期間が正の相関を示すことを報告している (Spearman  $r = 0.49$  [0.26-0.67],  $p < 0.001$ )。しかし、2 次化学療法の導入の適応自体が、良好な PS や腫瘍の生物学的悪性度が高くないことの代用指標になる可能性が示唆されており、Selection bias の影響による見かけ上の予後延長を見ている可能性が除外できない。したがって膵癌におけるサルベージ療法の役割を考える上で、サルベージ療法と BSC のランダム化比較試験は必要不可欠で

ある。

一方で、サルベージ治療の施行においては、導入する症例の適切な選択は非常に重要である。本研究で施行したサルベージ療法における病勢コントロール率は、いずれも 50%前後であり、残りの半数では早期に腫瘍増悪を来している。サルベージ療法の緩和的な位置づけを考慮すると、不必要な有害事象を避け、治療効果を比較的早期に判断することは重要である。当科で 167 名に施行した、のべ 239 レジメンのサルベージ療法についての解析では、治療 1 コース後の CA19-9 の 50%以上の増加は、OS および PFS いずれにおいても予測因子となることが示された。このような症例では初回の画像評価を待たずに、治療の早期中止も考慮すべきと考えられる。

本研究にはいくつかの **limitation** がある。第一に単施設における少数例での検討であることが挙げられる。前述のように選択された集団における検討で、**selection bias** を排除し得ない。第二にサルベージ療法の導入率が明らかでないことが挙げられる。既報では 2 次化学療法の導入率は 16-66%と報告され、1 次治療についての臨床試験結果への影響が指摘されているが、本研究では、サルベージ療法目的に当院を受診する症例が少なからずあるため、正確な導入率の検討は検討できておらず、これらのサルベージ療法が膵癌全体の予後に与える真の影響については評価ができていない。

膵癌に対する 1 次化学療法は GEM や S-1 だけでなく、FOLFIRINOX 療法や GEM+nab-パクリタキセル療法などの新たな治療法も確立しつつある。今後、本邦でも保険承認を受け使用可能となる薬剤が増え、サルベージ療法の選択肢の幅が広がることが予想される。標準化されたサルベージ療法の確立に向けた努力が必要である。