

審査の結果の要旨

氏名 高原 楠晃

本研究は切除不能進行膵癌に対するサルベージ化学療法の安全性および有効性を評価することを目標とし、標準治療不応例に対し自主臨床試験として、イリノテカン療法、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ものであり、下記の結果を得ている。

1. 研究①ではゲムシタビンおよびS-1に不応となった膵癌56例を対象に、イリノテカン療法の安全性および有効性を検討した。無増悪生存期間(PFS) 2.9 ヶ月、全生存期間(OS) 5.3 ヶ月、奏効率4%、病勢コントロール率45%であり、また主な重篤な有害事象(CTCAE grade 3/4)は好中球減少(28.6%)、貧血(12.5%)、食思不振(10.7%)で、安全性および認容性が示された。イリノテカンの薬物動態は、その代謝酵素の遺伝子多型(UGT1A1*6, *28)によって、大きく異なることが報告されており、本検討ではUGT1A1*6, *28をもつ患者において有害事象(好中球減少および食思不振)の頻度が高かった一方で、有効性が高い(PFS 5.3 vs. 1.8 ヶ月; $p=0.05$ 、OS 8.0 vs. 4.8 ヶ月; $p=0.09$)という結果が得られた。すなわち有害事象をコントロールしながら、治療強度を保つことが治療成績の向上に寄与する可能性が示され、UGT1A1遺伝子多型と治療効果・有害事象との関連性から今後の個別治療への応用が期待されることを示した。
2. 研究②では前治療不応となった膵癌30例を対象に、S-1+オキサリプラチン併用療法の治療成績を評価し、PFS 3.4 ヶ月、OS 5.0 ヶ月、奏効率10%、病勢コントロール率50%であった。S-1未使用群ではPFS 5.6 ヶ月、OS 9.1 ヶ月であったが、S-1使用群ではPFS 2.8 ヶ月、OS 3.9 ヶ月で、本療法はS-1未使用例において有効性が高い可能性が示唆された。主な重篤な有害事象(CTCAE grade 3/4)は、好中球減少(10.0%)、下痢(6.7%)、貧血(3.3%)で、安全性および認容性が示された。
3. 研究③では癌性腹水を伴うゲムシタビン不応19例を対象にS-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法を施行し、OS 4.7 ヶ月、PFS 2.0 ヶ月、奏効率10%、病勢コントロール率47%で、腹水消失2例(10%)、また腹水細胞診陰性化6例(32%)で、なかには著効例も認められた。当科の癌性腹水症例の後ろ向きの検討ではOS中央値が約6週間であること、また本試験で設定した全生存期間中央値の棄却限界値上限値4.4 ヶ月を上回っていることから、本治療の有効性が示唆された。著効例の特徴として肝転移がなく腫瘍量が少ないこ

とが推察され、新たな治療の選択肢になる可能性が示唆された。

以上、本論文は切除不能進行膵癌に対するサルベージ化学療法として、イリノテカン療法、S-1+オキサリプラチン併用療法、S-1+パクリタキセル経静脈・腹腔内併用療法の安全性および有効性を明らかにした。膵癌におけるサルベージ化学療法の役割・標準的治療レジメンは確立されておらず、本研究が今後その標準化の一助になりえると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。