

氏 名 土手 賢史

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士甲博士第 836 号

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項

学 位 授 与 年 月 日 平成 3 1 年 3 月 8 日

学 位 論 文 題 目 Oral mucositis associated with anti-EGFR therapy in colorectal cancer: single institutional retrospective cohort study

(大腸がん治療時の抗 EGFR 療法関連性口内炎に関する単施設
後ろ向きコホート研究)

審 査 委 員 主査 教授 久津見 弘

副査 教授 中川 義久

副査 教授 大路 正人

論 文 内 容 要 旨

*整理番号	843	(ふりがな) 氏 名	とて 賢史 土手
学位論文題目	<p>Oral mucositis associated with anti-EGFR therapy in colorectal cancer: single institutional retrospective cohort study</p> <p>(大腸がん治療時の抗 EGFR 療法関連性口内炎に関する単施設後ろ向きコホート研究)</p>		
<p>研究の目的: 抗 Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) 療法は RAS 野生型・転移性大腸がん治療で中心的役割を担っている。抗 EGFR 療法の副作用について、高頻度に発現する皮膚障害への予防的な支持療法は確立している一方で、QOL に多大な影響を及ぼす口内炎の発現頻度や重症化因子に関する情報は少ない。抗 EGFR 抗体薬パニツムマブ (Pmab) とセツキシマブ (Cmab) を単剤で使用した際の口内炎発現頻度は 5~7%程度であり重症度の相違はないことが先行研究で報告されているが、殺細胞性抗がん薬と併用した場合の両剤の相違は不明である。本研究では、口内炎を誘発する殺細胞性抗がん薬 5-フルオロウラシル (5-FU) と併用された Pmab と Cmab について、口内炎発現リスクの相違を明らかにし、口内炎に対する支持療法を確立するための基礎的情報を収集することを目的とした。</p> <p>方法: 研究デザインは単施設後ろ向きコホート研究とした。京都桂病院外来化学療法センターで、抗 EGFR 抗体併用化学療法 (5-FU を必ず含むレジメン) を施行された転移性大腸がん患者を Pmab 群と Cmab 群に分けた。主要評価項目として 2 群間の Grade 2-3 口内炎発現率を比較した。層別化因子は性別、糖尿病有無、喫煙有無、レジメン、治療ラインとした。副次評価項目として 2 群間の口内炎発現時期を比較した。また、2 群間の低 Mg 血症、好中球減少、皮膚障害発現頻度、Time To Treatment Failure (TTF) を比較した。</p> <p>結果: 適格基準に該当した Pmab 群 32 名、Cmab 群 43 名の患者背景に偏りは認められなかった。Grade 2-3 口内炎発現率は Pmab 群で有意に高かった (32% vs 9%、$p < 0.05$)。さらに、Grade 3 口内炎発現率は Pmab 群 19%に対して Cmab 群 0%であった ($p < 0.05$)。口内炎の特徴として舌炎や口唇炎を認めた。主要評価項目のサブグループ解析では、性別、糖尿病有無、喫煙有無、FOLFOX/FOLFIRI (5-FU を含むレジメン)、1 次治療 / 2 次治療の別において、いずれのサブグループにおいても Pmab 群で口内炎発現率が高かった。副次評価項目の口内炎発現時期について、最悪 Grade の口内炎発現時期 (平均値) は Pmab 群 3 コース目、Cmab 群 2.3 コース目であり、両群ともに治療早期の発現を認めた。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等を用いて印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

その他の副作用について、両群間 (Pmab 群 vs Cmab 群) で差異は認めなかった。Grade 2-3 低 Mg 血症 : 9% vs 7%、 $p = 1.0$ 、Grade 3-4 好中球減少 : 28% vs 37%、 $p = 0.46$ 、Grade 2-3 皮膚障害 : 69% vs 74%、 $p = 0.61$ 。TTF 中央値も両群間で差異を認めなかった (223 日 vs 200 日、 $p = 0.39$)。

考察 : Pmab 併用化学療法は Cmab 併用化学療法に比して有意に Grade 2-3 口内炎発現率が高いことが明らかとなった。本研究の All grade 口内炎発現率は Pmab 群 75%、Cmab 群 72%と両群ともに高率であった。先行研究では、抗 EGFR 抗体併用化学療法施行時の口内炎発現率は 30~40%と報告されている。本研究では医師、がん専門薬剤師、看護師らが、きめ細かな患者評価を行なったため口内炎発現率は高率となった。口内炎は患者自らが訴えないと見過ごされがちな副作用であり、潜在的な口内炎発症患者の多いことが判明した。抗 EGFR 抗体+5-FU 併用化学療法施行中に重度の口内炎が発現した場合は、一般に 5-FU を減量・中止することが多い。本研究によって、口内炎の重症化に Pmab が関連していることが初めて明らかとなった。現在、RAS 野生型・転移性大腸がんの 1 次・2 次治療において Pmab と Cmab の治療効果の差異は証明されておらず、どちらかを殺細胞性抗がん薬と併用することがガイドラインで推奨されている。よって、抗 EGFR 抗体の選択に際して、Pmab の口内炎発現リスクを考慮し Cmab を優先して使用することが患者 QOL の維持に寄与できるかもしれない。

Pmab 併用による口内炎の重症化について以下の機序が推察される。1) Epidermal Growth Factor (EGF) は唾液中に多く含まれ口内炎の修復に重要な役割を担っていること、2) Pmab は Cmab に比して EGFR への親和性が約 8 倍高いことから、殺細胞性抗がん薬投与によって障害を受けた口腔粘膜の治癒過程が、抗 EGFR 抗体併用によって障害される。従って、EGFR への阻害活性がより高い Pmab で重度の口内炎が高頻度に発現すると考えられた。口内炎発現部位に舌先や口唇裏が多かったことから、唾液と多く接している部分に抗 EGFR 抗体関連口内炎が発現しやすいと考えられる。先行研究においても、腎尿細管での抗 EGFR 作用によって発現する重度の低 Mg 血症が Cmab に比して Pmab でより多いことが報告されており、EGFR への親和性が毒性発現の差異と関連する可能性が高いと推察される。本研究の限界点として、少数例での検討であるため主要評価項目について交絡因子を含めた多変量解析が実施できなかったこと、後ろ向きカルテ調査のため患者の recall bias や評価者の interviewer bias を排除できないことが挙げられた。

結論 : Pmab 併用化学療法は Cmab 併用化学療法に比して中等度から重度の口内炎が高頻度に発現する可能性があるため、口腔内の観察をきめ細かにを行い、治療開始早期より適切な支持療法を行うことが肝要と考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	843	氏名	土手 賢史
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) ※明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと</p> <p>本論文では、5FU 併用抗 EGFR 療法におけるパニツブマブ (Pmab) とセツキシマブ (Cmab) の口内炎発現リスクの相違を明らかにする目的で、1~3 次治療として抗 EGFR 抗体薬併用レジメン (FOLFOX、FOLFIRI、5-FU/LV) を外来で施行した大腸がん患者 (Pmab 併用群 32 例、Cmab 併用群 43 例) を対象とし、口内炎の発現を主評価、その他の有害事象、TTF を副次評価とし両群を比較検討し以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none">1) Pmab 併用群は Cmab 併用群に比べ Grade2-3 の口内炎の発現頻度が高い。2) 両群とも、口内炎は治療開始早期に発現する。3) 口内炎以外の副作用に関しては、両群で差はない。 <p>この結果より、大腸がん患者で 5FU 併用抗 EGFR 療法を実施する場合は、Pmab よりも Cmab を併用する方が患者の QOL の維持に寄与できるとの知見が得られた。</p> <p>また、本研究では口内炎の発現頻度は既報に比して高かった (既報 30-40%、本研究 70%) が、このことは、がん専門薬剤師による薬学的ケアの実施により grade 1 の発見が多かったことに起因すると考えられ、化学療法中のきめ細かな評価が重要であることも確認された。</p> <p>以上、本論文は、大腸がん診療に貢献するものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問にも合格と判定されたので博士 (医学) の学位授与に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 586 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 31年 1月 29日)</p>			