

氏 名 井上 博登

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士乙第 460 号

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 2 項

学 位 授 与 年 月 日 令和 3 年 9 月 8 日

学 位 論 文 題 目 Efficacy and safety of S-1 following gemcitabine with
cisplatin for advanced biliary tract cancer”

(進行胆道癌に対するゲムシタビン+シスプラチン後の S-1
の有効性と安全性)

審 査 委 員 主査 教授 醍醐 弥太郎

副査 教授 中川 義久

副査 教授 扇田 久和

論文内容要旨

※整理番号	464	(ふりがな) 氏名	井上 博登 いのうえ ひろと
学位論文題目	Efficacy and safety of S-1 following gemcitabine with cisplatin for advanced biliary tract cancer (進行胆道癌に対するゲムシタビン+シスプラチン後の S-1 の有効性と安全性)		
<p>目的：経口フッ化ピリミジン系抗癌剤である S-1 は、切除不能再発胆道癌の二次治療として、実臨床において頻用されている。しかし、そのエビデンスとなっている臨床研究では、ほとんどの症例が一次治療として gemcitabine 単独療法を使用しており、現在の標準治療である gemcitabine+cisplatin(GC)療法後の治療成績に関しては限られた報告しかない。本研究では、GC 療法後の S-1 療法の有効性と安全性について検討した。</p> <p>方法：静岡がんセンターにおいて、2009 年 11 月から 2019 年 7 月までに切除不能再発胆道癌に対して、GC 療法終了後に S-1 を使用した 116 例を後方視的に解析した。S-1 は、体表面積と腎機能により決定した 80-120mg/日の用量を 4 週内服 2 週休薬のスケジュールで内服し、一段階減量での開始も許容した。適格基準として、臓器機能(好中球数>1500/μl、Hb>8.0g/dl、血小板数>8 万、Ccr>30ml/min など)が保たれているものとした。S-1 の使用歴がある患者や他癌種の合併例などは除外した。</p> <p>評価項目は、治療終了までの期間(TTF)、全生存期間(OS)、奏効割合(ORR)、病勢制御割合(DCR)と有害事象の発生割合である。TTF・OS は、Kaplan-Meier 曲線を用いて log-rank 検定で解析した。ORR・DCR は測定可能病変のある症例を対象として、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ver.1.1 を用いて評価した。また、探索的に一次治療開始時から S-1 終了までの期間(TTF2)、死亡までの期間(OS2)といった GC 療法から S-1 療法への sequential 治療の有効性も評価した。</p> <p>結果：適格基準を満たさなかった 32 例を除外して、84 例を解析対象とした。患者背景としては、肝内胆管癌/肝外胆管癌/胆嚢癌がそれぞれ 30/23/21 例、遠隔転移/再発/局所進行例がそれぞれ 57/17/10 例であった。TTF と OS の中央値はそれぞれ 2.5 ヶ月(95%信頼区間[CI]:1.9-3.3)、6.0 ヶ月(95%CI:4.8-6.8)であつ</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。

(続紙)

た。原発巣・病状毎の解析では、OSにおいて共に3群間で有意差は見られなかった。測定可能病変を含む65例において、ORRは3.1%、DCRは24.6%であった。また、Sequential治療の有効性として、TTF2とOS2の中央値はそれぞれ11.2ヶ月(95%CI:8.0-13.1)、14.6ヶ月(95%CI:11.8-17.1)であった。

Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) ver. 5.0におけるgrade 3/4の有害事象としては、貧血(12%)、好中球数減少(4%)、感染(16%)、疲労(6%)、下痢(4%)などを認めた。有害事象のため、34.5%でS-1の用量・スケジュール変更を要し、20%が治療を中止した。

考察：本研究のTTF・OSは既報とほぼ同等であり、S-1療法はgemcitabine単独療法だけでなく、GC療法後においても一定の有効性があることが示された。より良好なTTF・OSを示していた既報もあるが、患者背景において、予後に関与する可能性のある胆嚢癌・再発症例の割合の違いによって治療効果に差を認めたと推測される。また、本邦ではgemcitabine+cisplatin+S-1の3剤併用療法(GCS療法)も用いられているが、GC療法からのS-1療法というsequentialな治療によるOS2は、GCS療法のOS(中央値13.5ヶ月)とほぼ同等であり、3剤併用が困難な症例において有効な治療戦略になりうると考えている。

安全性としては、grade 3/4の貧血とgrade 2のクレアチニン上昇の有害事象が既報よりも多かった。これは、実臨床をより反映させるために、既報よりも適格基準を緩和したことが原因と考えられる。ただし、これらの有害事象のために治療中止となった症例はほとんど存在しておらず、S-1療法は適切な用量・スケジュール調節で対処可能である。

本研究の限界としては、単施設での後方視的研究であることや、別治療薬との比較試験ではないこと、などが挙げられる。

結論：GC療法後のS-1療法は、gemcitabine単独療法後のS-1療法と有効性・安全性ともにほぼ同程度であった。S-1療法の有効性は限られているが、GC療法からsequentialにS-1を使用することで良好な治療成績を示しており、3剤を使い切るように治療をつなげることが重要である。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	464	氏名	井上 博登
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、我が国の実臨床での切除不能胆道癌に対する gemcitabine+cisplatin (GC) 療法後の S-1 療法の有効性と安全性について検討することを目的として研究を行った。そのため、GC 療法後 S-1 療法を行った切除不能再発胆道癌 84 例の治療終了までの期間 (TTF)、全生存期間 (OS)、奏効割合 (ORR)、病勢制御割合 (DCR)、有害事象の発生割合の後方視的な臨床データについて検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none">1) TTF 中央値は 2.5 ヶ月、OS 中央値は 6.0 ヶ月であり、原発巣 (肝内胆管癌、肝外胆管癌、胆嚢癌) や病状 (遠隔転移、再発、局所進行) ごとの OS 解析では各 3 群間に有意差を認めない。2) ORR 3.1%、DCR 24.6% であり、一次治療開始から S-1 終了までの期間 (TTF2) と死亡までの期間 (OS2) は各 11.2 ヶ月と 14.6 ヶ月である。3) 有害事象により 34.5% で S-1 の用量・スケジュール変更、20% で治療中止を認め、grade 3/4 の貧血、好中球減少、感染、疲労、下痢等を認める。 <p>本論文は、我が国の実臨床で初めて GC 療法後の S-1 療法の有効性と安全性について検討したものであり、胆道癌の実臨床と治療戦略について新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 600 字)</p> <p style="text-align: right;">(令和 3 年 8 月 24 日)</p>			