

授与番号	甲第 1895 号
------	-----------

論文内容の要旨

Effect of Concomitant Lafutidine on Adjuvant S-1 for Head and Neck Cancer: A Comparative Study

(S-1 を用いた頭頸部癌の Adjuvant Chemotherapy に対してラフチジン併用群と非併用群における治療完遂の影響 後方視的研究)

(吉野高一郎, 岡本伊作, 佐藤宏樹, 岡田拓朗, 渡嘉敷邦彦, 近藤貴仁, 塚原清彰)

(ANTICANCER RESEARCH 41 巻 12 号 令和 3 年 12 月掲載)

I. 研究目的

頭頸部領域では化学療法併用放射線治療が行われている。しかし、進行癌の場合は根治治療が実施された症例においても予後は満足すべき成績とは言い難く、根治治療後の補助化学療法 (adjuvant chemotherapy) の有用性が報告されてきた。胃癌では術後の adjuvant chemotherapy として S-1 にラフチジンを併用した研究で、胃食道逆流や下痢の有害事象発現頻度が有意に減少している。我々の施設では、胃炎や逆流性食道炎などの既往症を有する患者に対し、S-1 投与の有無に関わらずラフチジンを服用している症例が散見されている。しかしながら、頭頸部癌において S-1 にラフチジンを併用し完遂率を検討した研究は見られない。

本稿の目的は、『S-1 を用いた頭頸部癌の Adjuvant Chemotherapy に対して、ラフチジン併用群と非併用群の 2 群間に分け、治療完遂の影響を retrospective study にて検証すること』である。

II. 研究対象ならび方法

2013 年 8 月 1 日から 2020 年 11 月 30 日までの期間に東京医科大学病院または東京医科大学八王子医療センターで、頭頸部扁平上皮癌の根治治療後に Adjuvant Chemotherapy として S-1 を投与した患者を対象とし、後方視的研究を行った。選択基準は①初回根治治療終了後の 3 ヶ月以内に Adjuvant Chemotherapy として S-1 を投与した患者、②組織学的に扁平上皮癌と証明されている、③原発部位が口腔、上咽頭、中咽頭、下咽頭、喉頭、鼻腔、上顎洞の症例とした。

主要評価項目は S-1 の 1 年間完遂率、副次評価項目は、無増悪生存期間 (PFS)、全生存率 (OS)、有害事象の発生頻度とした。完遂率は投与期間における計画投与量に対する実際の投与量として計算する相対容量強度で評価し、ラフチジンの併用群と非併用群でノンパラメトリックの Mann-Whitney U 検定で統計解析をおこなった。生存率と無増悪生存率は、2 年生存率と 3 年生存率を Kaplan-Meier 法を用いて算出し、統計学的解析は Log-rank test で行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

有害事象の評価は CTCAE を用いて行い、Fisher の正確検定で 2 群間の比較を行った。PFS

は、S-1 初回投与から腫瘍進行までの期間と定義した。OS は、S-1 初回投与日から死亡期間として定義した。

Ⅲ. 研究結果

ラフチジン併用群の方が完遂率は有意に延長した(中央値 94.4% vs 24.6%, p 値=0.01)。また PFS ではラフチジン併用群が有意に延長した (103 vs 55 か月, p 値=0.00426)。OS ではラフチジン併用群が有意に延長した (95.2% vs 73.1%, p 値=0.01421)。有害事象では下痢の頻度が有意に低下した (p<0.000968) が、その他の有害事象では有意差は認められなかった。

Ⅳ. 結 語

本研究でS-1 内服の完遂率向上にラフチジンによる支持療法が有効である可能性がでてきたが、年齢層がラフチジン非併用群で高かったことも影響している可能性がある。S-1 の年齢別解析は患者数が少ないため施行困難であった。S-1 の完遂率を高めることは今後の重要な課題と考えられる。今回のラフチジンの併用で完遂率が伸びる可能性が示唆された。今後、有効性を示すために大規模なランダム化比較試験の必要がある。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 伊藤 薫樹 (内科学講座：血液腫瘍内科分野)
副査 特任教授 木村 祐輔 (緩和医療学科)
副査 准教授 秋山 有史 (外科学講座)

頭頸部癌では治療成績向上のために根治治療後の補助化学療法が行われてきた。しかしながら有害事象により化学療法を完遂できない場合には十分な効果が得られないことが課題である。本研究論文は、補助化学療法薬の一つである経口フルオロウラシルのS-1の有害事象である消化器毒性に着目して、H2ブロッカーのラフチジンによるS-1の有害事象軽減効果、治療完遂率、生存期間への影響を、後方視的にラフチジン併用群と非併用群で比較することで検証した論文である。ラフチジンは有意にS-1による下痢の頻度を減少させ、治療完遂率を増加させた。さらに無増悪生存期間や全生存期間においても有意な延長を示した。このことは、頭頸部癌の補助化学療法においてラフチジンがS-1の有効性と安全性を向上させ、生存期間の延長をもたらす可能性を示唆した論文である。

本論文は、頭頸部癌における補助化学療法の成績向上に役立つ有益な知見を示した臨床研究といえる。

試験・試問の結果の要旨

本研究のデザイン、研究方法、ラフチジンの効果発現機構、本研究の限界、今後の展望などについて試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考え。また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した。

参考論文

- 1) Efficacy of chitosan in dizziness induced by head rotation or extension in the standing position: a retrospective study (立位での頭部の回旋や進展により誘発されるめまいに対する釣藤散の有効性・椎骨脳底動脈循環改善作用に注目して) (平澤一浩, 他4名と共著) International Medical Journal, 29巻, 2号 (2022年掲載予定).
- 2) 抜歯後も遷延した菌性副鼻腔炎に葛根湯加川芎辛夷と桔梗石膏の併用投与が著効した例 (平澤一浩, 他3名と共著) 日本鼻科学会会誌, 61巻, 1号 (2022年掲載予定).