

論文内容の要旨

A phase I study for adjuvant chemotherapy of Gemcitabine plus S-1 in curatively resected patients with biliary tract cancer: adjusting the dose of adjuvant chemotherapy according to the surgical procedures

(胆道癌において Gemcitabine と S-1 併用術後補助化学療法第 I 相試験: 術式別にその投与量を調節する)

(Cancer Chemotherapy and Pharmacology 第 69 巻, 5 号 平成 24 年 5 月掲載)

I. 研究目的

胆道癌に対する治療方針として、外科的切除が第 1 選択であることは、議論の余地がない。しかし、国内の high-volume center からの報告において、治癒切除後でも再発症例が見られる点や、リンパ節転移陽性例が予後不良である点から、集学的治療の有用性に関するエビデンスを確立することが、胆道癌治療の次へのステップと思われる。2007 年 8 月より胆道癌に対して、Gemcitabine (GEM) に加えて S-1 が保険適応になったこともあり、本研究の目的は、胆道癌に対する術式別にみた GEM+S-1 術後併用療法の第 I 相試験を施行し、GEM と S-1 の投与推奨容量 (RD: Recommended Dose) を明らかにすることである。

II. 研究対象および方法

2007 年 8 月から 2009 年 10 月までに胆道癌に対して根治切除を施行した 80 歳以下で Stage II 以上の肉眼的治癒症例 34 例 (男性 23 例・女性 11 例, 平均年齢 71 歳) を対象とした。4 週を 1 コースとし、GEM をコース開始日, 15 日目の 2 回投与とし、S-1 を 2 週投与・2 週休薬として 6 コースまで実施した。DLT (Dose Limiting Toxicity) の判定は最初の 2 コースで行った。有害事象の評価規準は国際的に認知されている規準 (米国国立がん研究所の CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0) 等) を用いた。3 例のコホートにより推奨容量を決定し、6 コースの投与完遂性・安全性を検討した。

各々の用量段階には 3 例のコホートによる観察を行い、Grade 3 以上の薬剤との関連性を否定できない有害事象の発現が経験された場合、その段階にさらに少なくとも 3 例を加えた 6 例以上で検討を行った。生存曲線は long-rank 法を用い、 $p < 0.05$ で有意差ありとした。

III. 研究結果

GEM+S-1 併用術後補助化学療法において Grade 3 以上の DLT は、白血球減少や好中球減少の骨髄抑制がみられた。また Grade 2 以下では、皮疹や食欲不振や嘔気がみられることがあった。拡大半肝切除では RD: GEM 800mg/mm + S-1 60mg/mm, 臍頭十二指腸切除では RD: GEM 1000mg/mm + S-1 80mg/mm となった。この推奨容量での投与完遂率は、拡大半肝切除群で GEM が 83.9%, S-1 が 90.6% であり、臍頭十二指腸切除群では GEM が 86.9%, S-1 が 91.7% であった。34 例の術後観察期間の中央値は、31.5 ヶ月 (5-45 ヶ月) で、2 年生存率は 78.5% であった。34 例中 1 例が癌死、3 例が再発治療中、30 例が無再発生存中であり、特にリンパ節転移症例 19 例中 15 例が無

再発生存中であった。リンパ節転移陽性19例とリンパ節転移陰性15例の生存率は、この観察期間において統計学的に有意差を認めなかった。

IV. 結語

胆道癌に対する根治手術後のGEMとS-1併用補助化学療法の推奨容量は、その術式別に初期投与量を決定するのが妥当と思われる。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 鈴木 一幸 (内科学講座：消化器・肝臓内科分野)

副査 教授 菅井 有 (病理学講座：分子診断学分野)

副査 教授 若林 剛 (外科学講座)

胆道癌に対する有望な抗癌剤である GEM と S-1 を併用した術後補助化学療法第 I 相試験を施行し、肝切除後と膵頭十二指腸切除後では併用療法の投与量を変更すべきとの結果を得た。胆道癌に対する術後補助化学療法のレジメンを決める際に、術式も考慮すべきという新しい知見であった。現在、転移性肝腫瘍などでも化学療法と積極的な肝切除を組み合わせる集学的治療が求められているが、肝代謝である抗癌剤を使用する際には、肝予備能も考慮しながらその投与量を決定することが必要であるとの新しいエビデンスを発信できた研究である。胆道癌に対する集学的治療を考慮する上で重要な知見が得られ、学位に値する。

試験・試問の結果の要旨

胆道癌の術後補助化学療法における現在の標準治療についてと肝切除後の化学療法について試問を行い適切な解答を得た。英語の試験にも合格した。学位に値する学識と研究指導能力を有していることを認めた。

参考論文

- 1) 腹部腫瘍 (高原武志, 他 2 名と共著)
消化器外科, 32 巻, 5 号 (2009)
- 2) 腹腔鏡(補助)下の肝切除 (高原武志, 他 5 名と共著)
手術, 63 巻, 8 号 (2009)
- 3) 肝中心静脈閉塞症 (高原武志, 他 2 名と共著)
日本臨牀 肝・胆道系症候群(第 2 版) (2010)
- 4) Using sorafenib for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation—interactions between calcineurin inhibitor: two case reports (肝移植後の肝癌再発に対するソラフェニブの使用経験 2 例症例報告-カルシニューリン阻害剤との相互作用を含めて-) (高原武志, 他 5 名と共著)
Transplantation Proceedings, 43 巻, 7 号 (2011)
- 5) C 型肝炎の肝移植 (高原武志, 他 3 名と共著)
炎症と免疫, 20 巻, 2 号 (2012)