

学位論文要旨

氏名 長谷川 力也



論文題目

A clinical trial to assess the feasibility and efficacy of nab-paclitaxel plus gemcitabine for elderly patients with unresectable advanced pancreatic cancer.

(治癒切除不能高齢膵癌患者に対する GEM+nab-paclitaxel 療法の忍容性と有効性の検証)

指導教授承認印

小泉 和彦



A clinical trial to assess the feasibility and efficacy of nab-paclitaxel plus gemcitabine for elderly patients with unresectable advanced pancreatic cancer.

(治癒切除不能高齢膵癌患者に対する GEM+nab-paclitaxel 療法の忍容性と有効性の検証)

氏名 長谷川 力也

背景:膵癌は代表的な難治性がんの一つであり根治切除不能例では極めて予後不良である。高齢膵癌患者の治療において、特に化学療法に関しては十分な検討がなされていない。膵癌に対する化学療法は、nab-paclitaxel+Gemcitabine(nab-PTX+GEM; GnP) 療法の有効性が報告され、その安全性と有効性を検討した国内臨床第 I/II 相試験の結果を受け、2014 年 12 月から本邦でも使用可能となり広く用いられている。海外の報告では 75 歳以上の登録が約 10%を占めていたのに対し、第 I/II 相試験においては 75 歳以上の症例はわずか 1 例しか登録されておらず、その検討は不十分である。そこで、高齢膵癌患者に対する GnP 療法の忍容性と有効性を検証する臨床研究を実施した。

目的:本邦で、治癒切除不能と診断された 75 歳以上膵癌症例における GnP 療法の忍容性と有効性を検討する。

方法:75 歳以上で治癒切除不能膵癌と組織学的に診断され、GnP 療法の方針となった症例のうち、国内第 I / II 相試験と同様の選択基準を満たし、本研究への参加に同意が得られた症例を対象とした。本研究は北里大学病院、北里メディカルセンター、伊勢原協同病院で実施された他施設前向き観察研究である。治療の方法は国内で広く用いられる適正使用ガイドに準じて施行された。

Progressive Disease(PD)の判定、許容できない有害事象の出現、患者からの同意撤回の要請があるまで治療を継続した。Primary endpoint は有害事象の頻度および重症度、2 サイクルの完遂率、Relative dose intensity (RDI)、減量率、延期率、病勢コントロール率(disease control rate;DCR)、無増悪生存期間(progression free survival;PFS)、全生存期間(overall survival)である。2 サイクルの完遂は両薬剤の RDI を 75%以上に保って投与可能であることと定義した。

結果:期間中に 86 例が 75 歳以上の切除不能膵癌と診断され、36 例に GnP 療法が施行された。このうち、27 例が本研究に参加した。年齢は中央値 77 歳(75-85)、男性 16 例、PS1 は 8 例、stage IV が 17 例であった。2 サイクルの完遂率は、nab-PTX で 48.1%、GEM で 55.6%であった。治療サイクルの中央値は 7 コース(1-23)であった。期間中の各薬剤の RDI は 65.1%と 74.1%であり、延期率は 81.5%、各薬剤の減量率は nab-PTX で 48.1%、GEM で 55.6%であった。延期の理由は好中球減少症が最多であった。減量の理由は nab-PTX では末梢神経障害、GEM では好中球減少症が最多であった Grade3 以上の血液毒性は 14/27 例(51.9%)で観察され、主に白血球減少症

(29.6%)、好中球減少症(48.1%)、貧血(7.4%)、血小板減少症(7.4%)であった。Grade3以上の非血液毒性は末梢神経障害(22.2%)であった。3例(11.1%)で発熱性好中球減少症、3例(7.4%)で間質性肺炎を認めた。間質性肺炎を発症した3例中1例は、化学療法を中止し副腎皮質ステロイドによる治療を行ったが、化学療法の最終投与日から25日後に呼吸不全のため死亡した(grade 4)。残りの2例は治療により軽快し、GnP療法は中止した。有効性においては、DCRは92.6%(25/27)であり、PFSとOSの中央値はそれぞれ7.0か月と10.3か月であった。

考察:本研究において、2コース完遂率は約半数であり、RDIも既報と比較し低い結果であった。減量や延期の基準は前向き研究よりも低く設定していることに加え、基準に満たなくとも担当医の判断で減量や延期が許容されており、高齢者が対象ということでより安全に施行されたことによる結果と思われる。結果として、高齢者を対象としながらもGrade3以上の血液毒性の発生率は既報とほぼ同等であり、有効性に関しても同等の結果が得られている。一方、非血液毒性の発生は既報と比べて頻度が高く、注意を要することが明らかとなった。このうち、3例で間質性肺炎を生じており、1例は化学療法関連死に至った。残りの2例も治療中止を余儀なくされている。間質性肺炎の予測が今後の課題と思われる。また、腸腰筋の面積を測定することで定義されたサルコペニアの症例では、非サルコペニアの症例と比較し非血液毒性の発生率が有意に高かった。本研究の結果を解釈する上で、症例数が27例と小規模な研究であること、局所進行癌の症例が含まれていること、選択基準として臓器機能が比較的保たれている症例に限定されていることに注意を要する。

結論:適格な基準を満たす症例に限定すると、高齢者であってもGnP療法は非高齢者と同様に有効で、適切に用量調整や投与の可否を判定した上で投与期間の調整を行えば、十分に許容できる治療レジメンであると考えられる。今後は、大規模試験での再検討と、どのような症例が重篤な有害事象を生じ得るのかを評価する客観性に富んだ新たなツールの開発が望まれる。