

京都大学	博士 (医学)	氏 名	岸 田 祐 介
論文題目	Chemotherapy-induced neutropenia as a prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: Results from Japan Multinational Trial Organization LC00-03 (進行非小細胞肺癌における予後因子としての化学療法誘発性好中球減少: 日本・多国間臨床試験機構 第Ⅲ相臨床試験 LC00-03 結果解析)		
(論文内容の要旨)			
がん化学療法において抗腫瘍薬の至適投与量は、理論上は、経時的な血中濃度推移と生存期間のデータに基づき設定されるべきであるが、この方法は実地臨床への適用が難しい。本研究では化学療法に伴う好中球減少が生存期間に関わる因子に、ひいては抗腫瘍薬の至適投与量決定の指標になり得るか明らかにすべく、進行非小細胞肺癌のランダム化臨床試験（ビノレルビン・ゲムシタビン・ドセタキセル 対 パクリタキセル・カルボプラチン n=387）(Kubota K, et al. Lancet Oncol 2008) のデータを用い、治療中の好中球減少症の最高グレード、腫瘍反応と全生存期間との関係を解析した。 好中球減少症と全生存期間との関係を評価する際、短期間の内に死亡した患者は受けた化学療法のサイクル数が少なく、より重度の好中球減少を起こしにくい、というバイアスが生じる。これを除くため、顆粒球コロニー刺激因子の不適切使用症例 (n=15) を除いた 372 例から、治療開始後全 6 サイクルに相当する 126 日以内の死亡・追跡不能患者 (n=35) を除外し、337 例を解析対象とした上で(ランドマーク解析)、治療サイクル数を多変量解析の調整因子に加えた。他の調整因子として性別、喫煙歴、病期、パフォーマンス・ステータス、体重減少、血清 LDH 値、骨、肝、皮膚への転移の有無を含め、さらに本臨床試験において、治療前の末梢血好中球数増加が予後不良因子であることが確認された (Teramukai S, et al. Eur J Cancer 2009) ためこれを含めた。 好中球減少症のグレードが 0 の群 (n=55) の全生存期間の中央値が 10.5 か月 (95%信頼区間: 8.2-12.4) であったのに対し、グレード 1-2 の群 (n=46)、3-4 の群 (n=236) では 16.6 か月 (同 13.8-20.7)、17.8 か月 (同 15.0-20.3) であった。多変量解析の結果、グレード 0 の群に対する死亡に関するハザード比は、グレード 1-2 の群、3-4 の群で 0.59 (95%信頼区間: 0.36-0.97, p=0.036)、0.71 (同 0.49-1.03, p=0.072) であり、グレード 1-2 の群で有意に低く、1-2 の群と 3-4 の群の間に有意差はなかった。好中球減少症と腫瘍の最良反応との組み合わせの解析では、腫瘍反応が部分奏効 (PR) の集団において好中球減少症のグレードが 1-2 の群と 3-4 の群は 0 の群に対し、ハザード比が 0.29 (95%信頼区間: 0.11-0.80)、0.44 (同 0.21-0.92) と有意に低かった。また、PR かつ好中球減少症のグレードが 0 の群に対し、安定 (SD) かつグレードが 0 の群、1-2 の群、3-4 の群のハザード比は各々 1.08 (同 0.47-2.48)、0.78 (同 0.33-1.87)、			

0.80 (同 0.38-1.70) と有意な差がなかった。
これらの結果は治療に伴う好中球減少が、抗腫瘍薬の投与量がその作用を完全に発揮するのに十分であるか評価するための指標となる点で重要であり、同時に固形がんの化学療法においては投薬強度 (dose intensity) の上昇による予後の改善には限界があることを示唆している。また、画像上の腫瘍反応は、少なくとも抗腫瘍薬が好中球減少という指標で十分量を投与されない限り、全生存期間の代用にはならないことも示された。 本研究は化学療法開始後 1〜2 サイクルで好中球減少症が認められない場合に、予定された抗腫瘍薬の投与量を増量するといった個別化医療の可能性も示唆しており、このような治療法を評価するための前向きランダム化試験の実施が望まれる。
(論文審査の結果の要旨) がん化学療法において抗腫瘍薬の至適投与量は、経時的な血中濃度推移と生存期間のデータに基づき設定されるべきであるが、この方法は実地臨床への適用が難しい。本研究で、申請者は化学療法に伴う好中球減少が生存期間に関わる因子、抗腫瘍薬の至適投与量決定の指標になり得るか解析を行なった。進行非小細胞肺癌のランダム化臨床試験 (n=387) のデータより顆粒球コロニー刺激因子の不適切使用症例 (n=15) を除いた 372 例から、治療開始後全 6 サイクルに相当する 126 日以内の死亡・追跡不能患者 (n=35) を除外し (ランドマーク解析)、337 例を解析対象とし、治療中の好中球減少症の最高グレード、腫瘍反応と全生存期間との関係を、治療前白血球数と治療サイクル数を多変量解析の調整因子に加え解析した。解析の結果、好中球減少症のグレードが 0 の群に対する死亡に関するハザード比は、グレード 1-2 の群で有意に低く、1-2 の群と 3-4 の群の間に有意差はなかった。また、好中球減少症と腫瘍の反応を組み合わせた解析では、好中球減少症を認めなかった群では腫瘍の反応は生存期間を反映していなかった。これらの結果は、治療に伴う好中球減少が、抗腫瘍薬投与量がその治療作用を発揮するのに十分であるか評価するための指標となる可能性が示唆され、今後の化学療法の在り方に及ぼす影響が大きい。したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。
なお、本学位授与申請者は、平成 22 年 1 月 27 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。
要旨公開可能日: 年 月 日以降