

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 長島 周平

横浜市立大学大学院医学研究科 消化器内科学

審査員

主査 横浜市立大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学 主任教授 折舘 伸彦

副査 横浜市立大学大学院医学研究科 臨床統計学 主任教授 山本 紘司

副査 横浜市立大学大学院医学研究科 がん総合医科学 准教授 小林 規俊

博士の学位論文審査結果の要旨

Liposomal irinotecan plus fluorouracil/leucovorin in older patients with advanced pancreatic cancer: a single-center retrospective study(高齢進行膵癌

患者に対するナノリポソーム型イリノテカン+フルオロウラシル/ロイコボリン使用例の単施設後ろ向き研究)

◇◇◇◇◇…………… 本 文 ……………
要旨

1. 序論

膵管腺癌患者を対象とした国際共同第3相 NAPOLI-1 試験では、ゲムシタビンによる治療後にナノリポソーム型イリノテカンと 5-フルオロウラシル/ロイコボリン(ナノリポソーム型イリノテカン+フルオロウラシル/ロイコボリン)を併用することで、フルオロウラシル/ロイコボリン投与と比較して全生存期間の延長が示された(Wang-Gillam et al., 2016)。しかしながら、高齢患者におけるこのレジメンの有効性および安全性は十分に研究されていない。また非リポソーム化イリノテカン治療歴がある患者のナノリポソーム型イリノテカン+フルオロウラシル/ロイコボリン投与に対し有効性のエビデンスは確立されていない。

2. 対象・方法

2020年6月から2021年1月の間に、神奈川県立がんセンターにて病理学的に膵管腺癌とした115人を対象に単一施設後ろ向き研究を実施した。患者は局所進行または転移性膵腺癌に対するGEMベースのレジメンを1つ以上受けた既往があり、ナノリポソーム型イリノテカン+フルオロウラシル/ロイコボリンを受けた患者を対象とした。70歳、75歳をカットオフとし、ナノリポソーム型イリノテカン+フルオロウラシル/ロイコボリンの治療効果を70歳と75歳をカットオフとする高齢患者と若年者の間で有効性、安全性の検討を行った。また非リポソーム化イリノテカン投

与既往のある患者に対するナノリポソーム型イリノテカン+フルオロウラシル/ロイコボリンの有効性についても検討を行った。

本研究とそのプロトコールは、神奈川がんセンター研究倫理審査委員会（承認番号：2021 疫- 36）によって承認された。

3. 結果

115 例中、70 歳以上は 54 例（47.0%）、75 歳以上は 24 例（20.9%）であった。コホート全体の全生存期間中央値および無増悪生存期間は、それぞれ 8.5 ヶ月および 3.6 ヶ月であった。70 年（それぞれ $P=0.90$ および 0.99 ）および 75 年（それぞれ $P=0.90$ および 0.76 ）のカットオフ値を用いたところ、全生存期間および無増悪生存期間ハザード比に有意差は認められなかった。また、70 歳以上 70 歳未満の患者と 75 歳以上 75 歳未満の患者との間で、投与に関連する有害事象の発現率に有意差は認められなかった。血液毒性以外に Grade 4 以上の有害事象は認められなかった。非リポソームイリノテカン投与既往は明らかな予後因子とはなり得なかった。投与歴のある患者と投与歴のない患者の相関を検討したが、明らかな有意差はなく、非リポソーム化イリノテカン治療歴があっても有効性があることを確認した。

4. 考察

本研究では70歳,75歳をカットオフとしたが、全生存期間,無増悪生存ではNAPOLI-1試験の事後解析とほぼ同等の結果が得られた。また安全性の面では若年患者とほぼ同等の結果が得られており、非常に重要な知見であった。高齢患者では若年患者と同等の治療効果を得るために、適切な投与量,投与回数を検討することが重要である。本試験で高齢者と若年者が同等の結果が得られた理由として、ナノリポソーム型イリノテカンの分子特性が正常な臓器よりもむしろ腫瘍に分布することで有害事象が減少した可能性,初回より積極的に減量を行うことで有害事象を減少させることが出来た可能性がある。

高齢者は若年者と比して身体的,精神的,社会的機能が化学療法適応の適応,治療選択に大きく関わるが、客観的指標の確立には至っていないため、今後の更なる研究,社会実装の必要性がある。

年齢が予後因子になり得るか検討を行ったが明らかな予後因子とはならなかった。これは前述のように早期減量や、無理のない延期などの対応を行うことで重大な有害事象を防ぐことが出来たことが一つの要因となる。今までに切除不能膵癌に対する予後因子の検討は多数なされてきたが、本研究でも同様にperformance status

良好例, Alb高値, CA19-9低値, CRP低値例では良好な予後を認めた. 非リポソーム化イリノテカン使用後の症例の検討も行ったが明らかな予後因子ではなかった. これは薬剤特性が影響している可能性が高いが今後より詳細な研究の必要性がある.

改善点としては高齢患者数が十分でなかったこと, 後ろ向き試験のため, 高齢者で performance status良好例がよいなどのバイアスの受けた可能性があること, 軽微な有害事象が検出されていない可能性などが挙げられる. 高齢者に対する化学療法の検討例は多いとは言えないため今後の更なる研究が望まれる.

5. 結語

70 歳以上の膵管腺癌患者に対するゲムシタビン投与後のナノリポソーム型イリノテカン+フルオロウラシル/ロイコボリンの有効性および安全性は, 若年患者と比較して有意差はないと考えられた. また非リポソーム化イリノテカン投与既往のある患者に対するナノリポソーム型イリノテカン+フルオロウラシル/ロイコボリン投与は有効であった. 対象患者数も限られていたため今後の更なる検討が望まれる.

質疑応答詳細

1. 目的としては NAPOLI-1 試験において実臨床における有効性、安全性を確認することで良いか.

→概ねその理解で行った. NAPOLI-1 試験よりも高齢者のエントリーが多く, 主治医による投与 dose の自由な変更が可能であったことが以前の試験との異なる点である.

2. OS が NAPOLI-1 試験に比して延長しているが理由はなにかあるか.

→前治療に関しては, 他院で施行されている症例も多くあり, 予後に影響を与えるかどうかの検討は難しかった. 後治療に関しては NAPOLI-1 試験でも規定はない. 当院においても様々であるが, 他院にお戻しさせていただいた症例や, best supportive care となった症例が多かった. Ikoma (J. Clin. Med 2023)らの報告では, 75 歳以上で OS 9.4 ヶ月との報告もあり, 施設による selection bias が生じている可能性がある. その他の考えられる要因としては高齢者にて PS0 の患者数がやや多かったことや, slow growing な腫瘍であった可能性などが考えられる.

3. 統計学的に改善が出来るとすれば年齢を分けて比較することは背景が違うことから調整を行なって統計を行なってもよかった可能性もある.

4. First line からの治療の total の OS の検討は行えなかったか.

→ナノリポソーム型イリノテカン+フルオロウラシル/ロイコボリン加療目的で紹介された患者も多く, 初回治療からの OS の検討は難しかったため, 今後の研究材料にはなり得る.

5. この結果から実臨床においてどのようにすることを検討するか.

→他の結果との比較は難しいが, selection bias がかかっている可能性があることをまずは留意する必要がある. 高齢で PS0 などであれば投与は可能であると考えるが, 合併症がある場合や PS1 などの際には初回投与の時点から積極的に減量した量での投与を検討する必要がある. また投与継続が難しい場合には無理せず他治療への早期変更が推奨されると考えられる. 下痢, 腹膜播種を有する場合には 2 段階減量ないし, 投与は行わないことを推奨する. 高齢かつ PS1 の場合には nal-IRI, 5-FU とともに 1 段階以上の減量を推奨する.

6. 今後の研究の発展性について

→同年齢, 同時期の膵がん患者の全体像の把握を行うことにも意味があるため, 他施設を含めてデータ収集を行い, 背景調整を行なって解析を行う. その際には年齢を連続変数として単変量ないし多変量を行なっても良い. OS の延長に関しては 3 次治療以降の治療経過を追うことなどの検討を行う. 高齢者に対する減量投与のコンセンサスが作れば尚良い.

本学位論文は, 高齢進行膵癌患者に対するナノリポソーム型イリノテカン+フルオロウラシル/ロイコボリン使用例の単施設後ろ向き研究の報告である. 申請者は自身で研究を遂行し, 審査員からの質問に対して適切な回答を行い, 本研究に対し十分な理解と洞察力を有していると考えられた. 以上より博士 (医学) の学位授与に値すると判断された.