

氏 名	由上 博喜
(ふりがな)	(ゆかみ ひろき)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第1181号
学位審査年月日	令和2年7月17日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Impact of modified FOLFOX-6 for patients with gastric cancer and a gastrointestinal obstruction (経口摂取困難な進行胃癌患者に対しての mFOLFOX-6 の検討)
論文審査委員	(主) 教授 内山 和久 教授 田中 慶太郎 教授 中村 志郎

学位論文内容の要旨

《背景》

胃癌は、世界において、がん種別の罹患数では第5位であり、死亡数では第3位である。切除不能・再発胃癌に対する標準治療は、東アジアでは経口フッ化ピリミジン系抗がん剤である S-1 とシスプラチンを組み合わせた SP 療法、もしくは S-1 とオキサリプラチンを組み合わせた SOX 療法であるが、腹膜播種に伴う大量腹水を有する症例や原発巣による通過障害を有している症例では、経口抗がん剤である S-1 の内服継続が困難である場合が多い。S-1 の内服が困難な胃癌症例では、治療レジメンとして経静脈的な投与が可能なフルオロウラシル、もしくはパクリタキセルが選択されているが、腹膜播種を有する胃癌におけるフルオロウラシルの生存期間中央値は 9.4 ヶ月、パクリタキセルの生存期間中央値は 7.7 ヶ月と報告されており、予後不良となっている。また、経口摂取が困難な症例において

は、予後はさらに不良傾向であり、生存期間中央値は 3.3~5.0 ヶ月と報告されている。フルオラウラシルとオキサリプラチンは両薬剤とも経静脈的投与であり、この 2 剤を組み合わせた modified (m) FOLFOX-6 療法は、経口摂取困難な症例に対して適した治療レジメンとなる可能性があるが、有効性や安全性は明らかにされていなかった。そのため、この集団を対象として mFOLFOX-6 療法の有効性と安全性について後方視的に検討を行った。

《方 法》

2014 年 10 月から 2017 年 10 月にかけて、大阪医科大学附属病院にて、経口摂取困難な切除不能・再発胃癌患者に対して mFOLFOX-6 療法が施行された症例を、電子カルテから抽出し後方視的に検討を行った。適格症例の、患者背景、有害事象、経口摂取改善率、無増悪生存期間、全生存期間について解析を行った。経口摂取困難の定義は、化学療法施行時に経静脈的な栄養管理がなされていることとし、経口摂取困難の改善は経静脈栄養が不要になることと定義した。

《結 果》

対象期間中、18 例が適格基準を満たしていた。患者背景は年齢中央値が 58.5 歳（範囲：33-77）、男性/女性：9 例/9 例、Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS) 1/2：6 例/12 例、Laurén 組織学的分類 intestinal/diffuse：4 例/14 例、1 次治療/2 次治療/3 次治療：12 例/5 例/1 例であった。全例、化学療法開始時に入院しており、経口摂取困難により経静脈栄養を受けていた。有害事象は、Grade3 以上の好中球減少を 7 例（38.9%）、発熱性好中球減少を 3 例（16.7%）、末梢神経障害を 2 例（11.1%）に認めた。全適格例での無増悪生存期間中央値は 6.8 ヶ月、生存期間中央値は 8.0 ヶ月、1 次治療群 12 例では、無増悪生存期間中央値 8.7 ヶ月、生存期間中央値 12.2 ヶ月であった。13 例が経口摂取困難の改善を示し、そのうち 12 例が外来治療に移行した。

《考 察》

経口摂取困難な胃癌の予後は不良であり、生存期間中央値は 3.3~5.0 ヶ月と報告されている。また、経口摂取不良例では栄養も低下傾向となるため、全身状態不良の患者が多く、本研究においても、ECOG PS 2 以上の症例が全体の半数以上含まれていた。全身状態不良な患者が多く含まれているにも関わらず、本研究では全適格例での生存期間中央値は 8.0 ヶ月、1 次治療群では 12.2 ヶ月と既報と比較し良好な治療成績であった。また使用した薬剤毒性に関しても比較的忍容性が高いと考えられた。本研究は少数の症例での後ろ向き研究であることや、単一施設での検討であることが **Limitation** となる。しかし、本研究の対象は全身状態が不良であることから大規模な第 3 相試験で最適レジメンを同定することが困難な対象であり、その集団において mFOLFOX-6 療法が有効な治療レジメンである可能性が示唆された意義は大きいと思われる。

《結 論》

経口摂取困難な切除不能・再発胃癌患者に対する mFOLFOX-6 療法は有効な治療レジメンとなる可能性がある。

(様式 甲6)

論文審査結果の要旨

切除不能・再発胃癌に対しての標準治療は、経口フッ化ピリミジン系抗がん剤である S-1 + シスプラチン併用療法 (SP 療法)、もしくは S-1 + オキサリプラチン併用療法 (SOX 療法) である。しかし、腹膜播種や原発巣による通過障害のため経口摂取不良な胃癌患者では、経口抗がん剤である S-1 の内服継続が困難であることが多い。そのため経静脈的投与が可能なフルオロウラシルやパクリタキセルが選択されていたが、治療効果は限定的であった。フルオロウラシルとオキサリプラチンは経静脈的投与が可能な薬剤であり、両薬剤を併用した治療レジメンである modified (m) FOLFOX-6 療法は、経口摂取困難な胃癌症例において適したレジメンである可能性が考慮されるが、この様な集団における mFOLFOX-6 療法の有効性と安全性については不明であった。

申請者は、経口摂取困難な切除不能・再発胃癌患者に対して mFOLFOX-6 療法が施行された 18 例を検討した。その結果、無増悪生存期間中央値 6.8 ヶ月、生存期間中央値 8.0 ヶ月、1 次治療群 12 例では、無増悪生存期間中央値 8.7 ヶ月、生存期間中央値 12.2 ヶ月であった。13 例が経口摂取困難からの改善を示し、12 症例が外来治療に移行した。

本研究の対象は、大規模前向き比較試験での検討が困難な集団であり、それら集団に対し有力な治療選択肢を提示した本研究結果は、今後の実臨床の指針に寄与すると考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 15(5): e91-e96, 2019 Oct

doi: 10.1111/ajco.13110