

【14】

氏 名	すずき たかし 鈴木 隆 志
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第752号
学位授与の日付	令和2年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 （消化器外科学）
学位論文題目	Clinical significance of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus S-1 for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma （切除可能膵臓癌に対してゲムシタピン、S-1を用いた術前化学療法の臨床的意義についての研究）
論文審査委員	（主査）教授 小 嶋 一 幸 （副査）教授 入 澤 篤 志 教授 黒 田 一

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

膵臓癌は5年生存率9%と非常に予後の悪い疾患である。外科的切除を行ったとしても高確率で再発をきたし、5年生存率は6-30%と言われている。

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) では膵臓癌は切除可能 (resectable : R)、ボーダーライン (borderline resectable : BR)、切除不能 (unresectable : UR) に分類される。ゲムシタピンとS-1は膵臓癌患者の生存率を改善させる薬剤と言われている。ゲムシタピンとS-1 (GS) の併用療法はフルオロウラシル/ロイコポリン+イリノテカン+オキサリプラチン (FOLFIRINOX) またはゲムシタピン+nab-パクリタキセル (GN) 療法と比較して反応率と縮小率は高かった。GSは腫瘍縮小の点で有利でありBR、URの症例が切除可能になる可能性がある。これはGSが術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy : NAC) の好ましいレジメンであることを示している。しかしながら、R膵臓癌に対してNAC-GSの臨床的意義は不明であり、このことに関する研究もごくわずかである。

【目 的】

NAC-GSの臨床的意義を明らかにするためにNAC-GSの有無にかかわらず手術を受けたR症例の膵臓癌患者の長期的転帰の違いを調査することである。

【対象と方法】

2012年1月から2017年12月の間に獨協医科大学第二外科で手術を受けた膵臓癌の患者131人にイン

フォームドコンセント行っただうえで比較検討を行った。この研究は獨協医科大学生命倫理委員会の承認を得ている（第R-15-8J号）。

ゲムシタピンとS-1の投与量はGS療法のphaseII試験の結果に基づいて使用した。S-1は最初の14日間に体表面積に応じて40/50/60mg/m²で経口投与を行う。1日目と8日目にゲムシタピンを1000mg/m²で投与を行う。その後7日間の休薬を行い、これを1コースとし、2コース施行する。

両群間の比較はSPSSver25.0を用いた。連続データは中央値で表され、Mann-Whitney U検定を使用して比較した。一方カテゴリーデータはカイ2乗検定またはFisher検定を使用して比較した。Kaplan-Meier法を使用し生存曲線を計算し、logrank検定を用いて比較した。Coxハザードはstepwise modelを使用した。P<0.05で統計的に有意とみなした。

【結 果】

対象となった患者のうち79人がR 腺癌であり、うち38人がNACなしで手術をうけ（upfront surgery without NAC group : UFS 群）、39人がNAC-GS施行のちに手術を受けた（GS 群）。UFSのうち1人は肝転移があり、根治切除には至らなかった。GSのうち1人は傍大動脈リンパ節転移あり根治切除には至らなかった。

手術結果の比較ではUFS群とGS群で手術の種類、門脈切除、手術時間、出血量、術後合併症、在院死、術後入院期間に有意差は認められなかった。術後補助化学療法にも有意差は認められなかった。

NAC-GS前後の臨床的变化では、腫瘍マーカーはCEA, CA19-9, Dupan-2, Span-1, エラスターゼ-1で減少を認めた。腫瘍サイズの減少は19%であり、6症例で部分著効、33症例で安定であった。

NAC-GSを受けた39人のうち14人が減量なしで2コースを完遂した。11人が減量し2コース行い、14人は2コース施行できなかった。有害事象として多かったのは好中球減少症（46.2%）であった。

病理学的結果の比較では腫瘍の大きさにおいてUFS群と比較してNAC-GS群で有意に小さかった。切除されたリンパ節の数では有意差はなかったが転移があったものはNAC-GS群で少なかった。リンパ管浸潤は有意差は認めなかった。また分化度、静脈浸潤、神経浸潤、門脈浸潤、切除率でも有意差は認めなかった。

全生存率（overall survival : OS）と無再発生存率（relapse-free survival : RFS）の比較を行った。GS群の5年OSは26.1%、RFSは8%でありUFS群の5年OSは21.5%、RFSは12.8%であり、有意差は認めなかった。

【考 察】

NACはUFSと比べ微小転移を制御する、遺残なし手術につながるなどの利点がある。NACとしてのGS,GN,FOLFIRINOXを含む様々なレジメンが研究され術後の生存率を改善することが報告されている。しかし、多くの研究はBRまたはUR症例を対象としており、R症例に対して有益かどうかは不明のままである。

NACは2つの危険性がある。1つは安全性の問題である。研究ではNAC-GSによる死亡はなく、有害事象を起こした患者は改善し、手術に至ることができている。NAC後の手術でも手術時間、出血量、死亡率の増加はなく、NAC-GSは安全であると思われる。

第二にNACの過程で癌が進行して切除不能になる場合がある。NACを受けたR症例185人中6人が腫瘍の進行により手術を受けることができなくなった報告がある。しかし本研究ではNAC-GSを受けたR症例の患者が切除不能になることはなく、手術を行うことができている。したがって、NAC-GSは短期的に腫瘍の進行を制御するのに役立つ可能性があると考ええる。

NAC-GSはCEAを除き腫瘍マーカーを低下させ、腫瘍縮小をきたし、リンパ節転移を減少させていた。Stage Iの患者の割合はUFS群よりもGS群で有意に高くNAC-GSの使用がR 膵臓癌の病期分類に寄与することを示唆している。

しかしながら、OS, RFSでは両群間に有意差は認められなかった。NACに対するCA19-9の反応はOSに関連していることが報告されている。ただし、各種腫瘍マーカーの減少は本研究ではOSに影響を与えなかった。

これは2群間で残存腫瘍状態に違いがあった可能性がある。BR症例でUFSよりもNAC-GSがR0切除の頻度が高いことが報告されている。R0切除はR症例と比較しBR症例のほうが低い。NACのダウンステージ効果はR0切除率を改善する可能性が高く、BR症例において生存期間の延長に役立つと考えられる。R症例はUFSでも高いR0切除が期待される。したがってNACによってさらなるR0切除率の改善は低いかもしれない。

また研究では術後補助化学療法が最も強力な予後因子であることが明らかになっている。

【結 論】

NAC-GSの使用は腫瘍の病期分類に寄与するがNAC-GSのOS, RFSには影響がまだ実証されていないためR症例患者の治療には推奨されない場合がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

切除可能 (resectable : R) 膵癌に対する術前補助化学療法 (neoadjuvant chemotherapy : NAC) + 手術は手術先行 (upfront surgery : UFS) と比較して予後に影響があるかは不明である。当科ではゲムシタビン+S-1 (GS) 療法を施行しており、NAC-GSが予後に寄与するか臨床的意義を明らかにすることを目的とした。

2012年から2017年に当科で手術を施行したR膵癌79例を対象とした。そのうちUFSが38例、GSが39例であった。うち1例ずつ遠隔転移あり根治手術にはいたらなかった。

2群間で術前背景、手術結果、病理結果、全生存期間 (overall survival : OS)、無再発生存期間 (relapse-free survival : RFS) について比較検討した。またNAC-GSの有害症状の調査、投与前後の比較を行った。

結果としてはdown stagingは得ることができたが全生存率、無再発生存率に有意差は認めなかった。NAC-GSによって手術できなかった症例はなく、25例 (64.1%) が減量せずに完遂できている。

この結果に関して考察した。切除可能境界 (borderline : BR) 膵癌ではNAC-GSによるR0切除率の増加が報告されている。しかしUFSのR0切除率はBR膵癌で53~77%に対してR膵癌では81.3~90.2%

と高いと報告されている。R 膵癌においてはNACによるR0切除率のさらなる向上は難しい可能性が考えられる。また今回OSの改善には術後補助化学療法の影響がもっとも大きくあった。NAC-GSは予後向上に高い効果を示すことは報告されている。BR、切除不能(unresectable：UR)膵癌と比較し、R 膵癌は外科的侵襲が比較的少ないため、術後補助化学療法の開始時期や投与量に影響が少ない可能性も考えられる。

プレスリリースではあるがJSAP-05試験では今研究と同様の研究が行われ、OSに有意差があると報告されている。今研究と結果が異なるのは症例数が多いが多施設共同研究であり、各施設の症例数が少ないための可能性が示唆される。今後膵癌診療ガイドラインに組み込まれる可能性があり、当科としても症例を重ねて再度検討する方針である。

研究の結論としては、R 膵癌に対するNAC-GSはdown staging効果は認めしたが、OFS, RFSには寄与していなかった。

【研究方法の妥当性】

UFSに対するNAC-GSの有用性を検討するため、retrospectiveに患者データ（血液生化学検査、腫瘍マーカー、画像検査結果、生存期間、再発の有無、生存の有無）を正確に集積し、統計学的解析を行いその結果を明らかにしており、本研究方法は妥当なものであると言える。

【研究結果の新奇性・独創性】

R 膵癌に対するNACの有用性は、膵癌診療ガイドラインで現在検討課題となっており、まだ一定の見解が得られていない状況である。そのため臨床研究は新奇性・独創性に優れたものと評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では単一施設で治療を行った79症例について、統計学的解析を用いてその結果を明らかにし、その解析手法について特に問題なく、結論としては妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、まだ明らかになっていないR 膵癌に対する術前化学療法の意義を研究しており、今後の膵癌診療ガイドライン改定に一定の影響を与える可能性があり、有意義な臨床研究である。

【申請者の研究能力】

申請者は膵癌の現状を理解し、膵癌の予後改善について真摯に取り組んでおり、貴重な知見を得ている。その研究成果は国際誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は十分であると評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

In Vivo

(33 : 2027-2035, 2019)