

## 論文内容要旨

論文題名 切除不能膵がんに対する化学療法の個別投与法の検討

病態生理学 栗原 竜也

### 内容要旨

切除不能膵がんの標準治療は、ゲムシタビン塩酸塩（GEM）療法と S-1 療法であり、これらの薬剤を 1 次治療と 2 次治療で使い分け、重篤な副作用を回避し継続することが重要である。しかし、これらの治療では個人差が大きく、患者固有の予後因子と治療反応性の予測因子の影響を受ける。

一方で、がん化学療法の好中球減少が、良好な治療反応性の予測因子となることが他のがん種で報告され、GEM 療法、S-1 療法でも予測因子とし得る可能性がある。そこで、本研究では、切除不能膵がんに対する化学療法を、適切な患者に実施し、GEM 療法と S-1 療法をより有効に投与する方法を確立すべく、多角的な検証を行った。

#### 1. 切除不能膵がん患者における予後因子の検討

切除不能膵がんの予後因子を明らかにするために、後ろ向きコホート研究を実施した。予後因子として、遠隔転移、PS、好中球数の 3 因子が独立して予後に寄与することを明らかとした。さらに、予後指数（prognostic index）を作成し、治療前に化学療法より利益を受ける患者を精度よく判別することを可能とした。

#### 2. ゲムシタビン塩酸塩療法と S-1 療法の効果予測因子としての好中球減少症

切除不能膵がんに対する GEM 療法および S-1 療法における好中球減少症が、良好な治療反応性と予後の予測因子となることを明らかにするために後ろ向きコホート研究を実施した。多変量解析により、好中球減少症の Grade が予後に寄与し、好中球減少症の Grade を目安とした用量設定が、良好な治療反応性の指標となることが示唆された。特に Grade 2 を目安とした用量設定が、治療効果を最適に発揮できる可能性が示唆された。

### 3. ゲムシタビン塩酸塩療法による重篤な好中球減少症の予測

好中球減少症と予後の検討において、とりわけ **Grade 4** では予後不良であったため、重篤な好中球減少症の発症頻度が高い **GEM** 療法において、治療前に高リスクの患者を判別することを目的に後ろ向きコホート研究を実施した。リスク因子からリスクを判別するための毒性指数 (**toxicity index**) を作成し、治療前に高リスクの患者を感度よく判別することを可能とした。

### 4. ゲムシタビン塩酸塩療法と S-1 療法の QOL 評価と薬剤経済的検討

切除不能膀胱がんに対する **GEM** 療法と **S-1** 療法の、**QOL** および薬剤経済的な評価と、好中球減少の **Grade** を目安とした用量設定における **QOL** と費用への影響を検証するために、効用値を測定し費用効用分析を実施した。好中球減少の **Grade 2** を目安とした用量設定が、**QOL** と薬剤経済的観点からも推奨すべき治療であることが確認された。

以上、本研究により治療前に化学療法が有益な患者を識別して、重篤な好中球減少を回避し、**Grade 2** を指標とした用量設定を行うことで、**GEM** と **S-1** の治療効果を有効に発揮し、切除不能膀胱がん患者の予後を改善し得る可能性が示唆された。