

学位授与番号：乙 3 0 7 8 号

氏 名：岡野 晋

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 26 年 2 月 12 日

学位論文名：

T4b の鼻副鼻腔悪性腫瘍に対するドセタキセル、シスプラチン、S-1 を用いた導入化学療法と続くシスプラチンを併用した陽子線治療

主論文名：

Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 followed by proton beam therapy concurrent with cisplatin in patients with T4b nasal and sinonasal malignancies.

（T4b の鼻副鼻腔悪性腫瘍に対するドセタキセル、シスプラチン、S-1 を用いた導入化学療法と続くシスプラチンを併用した陽子線治療）

学位審査委員長：相羽恵介教授

学位審査委員：景山茂教授、兼平千裕教授

論文要旨

(2部提出)

論文提出者名	岡野 晋	指導教授名	小島 博己
<p>主論文題名：</p> <p>Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 followed by proton beam therapy concurrent with cisplatin in patients with T4b nasal and sinonasal malignancies.</p> <p>(T4b の鼻副鼻腔悪性腫瘍に対するドセタキセル、シスプラチン、S-1 を用いた導入化学療法と続くシスプラチンを併用した陽子線治療)</p> <p>Okano S, Tahara M, Zenda S, Fuse N, Yoshino T, Doi T, et al. Jpn J Clin Oncol. 2012 Aug;42(8):691-6.</p>			
<p>論文要旨</p> <p>目的：根治切除不能な鼻副鼻腔悪性腫瘍に対する定まった治療方法はなく、脳障害、視力障害などの危険性から根治的な化学放射線療法は禁忌とされていた。我々は、ドセタキセル、シスプラチン、S-1 を併用した化学療法（TPS）は忍容性があり効果的であることから、TPS を用いた導入化学療法と続くシスプラチンを併用した陽子線治療の忍容性と有効性を後方視的に解析することとした。</p> <p>方法：TPS を用いた導入化学療法により治療された 13 例を調査した。化学療法のレジメンはドセタキセルを day1 に 60-70mg/m²/day で点滴、シスプラチンを day1 に 70mg/m²/day で点滴、S-1 を day1-14 に 60-80mg/m²/day で内服とした。3～4 週間毎に繰り返し最大 3 サイクル行った。導入化学療法の効果に応じてシスプラチンを day1-4 に 20mg/m²/day で 3 週毎に点滴し、陽子線治療を併用するか陽子線治療のみを行った。</p> <p>結果：最も多かったグレード 3/4 の血液毒性は好中球減少症（76.9%）であり、非血液毒性は嘔気（23.0%）であった。ドセタキセル、シスプラチン、S-1 による導入化学療法後の奏効率は 38.4%(完全奏効：1 例、部分奏効：4 例)であった。続いて 10 例がシスプラチン併用の陽子線治療、2 例が陽子線治療のみ、1 例が緩和目的の照射を受けた。陽子線治療中に重篤な毒性は認めず、陽子線治療終了後は 11 例（84.6%）が完全奏効となり、脳障害、視力障害は起こらなかった。</p> <p>結語：ドセタキセル、シスプラチン、S-1 による導入化学療法と続くシスプラチンを併用した陽子線治療は忍容性があり抗腫瘍効果も高く、期待できる治療法であり、更なる症例集積と臨床試験による治療開発が望まれる。</p>			

論文審査の結果の要旨

岡野晋氏提出の学位申請論文は主論文 1 編、1 冊、参考論文 1 編、1 冊よりなり、主論文の題名は「Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 followed by proton beam therapy concurrent with cisplatin in patients with T4b nasal and sinonasal malignancies. (T4b の鼻副鼻腔悪性腫瘍に対するドセタキセル、シスプラチン、S-1 を用いた導入化学療法と続くシスプラチンを併用した陽子線治療)」と題するもので、インパクトファクター(2012): 1.898 の英文誌 Jpn J Clin Oncol.誌に発表されたもので、小島博己教授、加藤孝邦教授のご指導によるものです。

次に主論文の要旨と審査内容をご報告致します。

現在根治切除不能な鼻副鼻腔悪性腫瘍に対して確立された治療方法はありません。根治的な化学放射線療法は、その有用性は期待されるものの副作用として脳障害、視力障害などの危険性があることから、禁忌とされてきました。一方ドセタキセル、シスプラチン、S-1 の 3 剤を併用した多剤併用化学療法 (TPS 療法) は忍容性があり有効であることから、岡野氏は、TPS 療法による導入化学療法とそれに引き続くシスプラチンと陽子線治療による化学放射線療法の忍容性と有効性を後方視的に解析しました。

対象は TPS 療法を用いた導入化学療法により治療された根治切除不能な鼻副鼻腔悪性腫瘍 13 症例。導入化学療法のレジメンはドセタキセルを day1 に 60-70mg/m²/day で点滴、シスプラチンを day1 に 70mg/m²/day で点滴、S-1 を day1-14 に 60-80mg/m²/day で内服としました。これを 3~4 週間毎に繰り返し、最大 3 サイクル行いました。この導入化学療法の効果に応じてシスプラチンを day1-4 に 20mg/m²/day で 3 週毎に点滴し、同時に陽子線治療を併用する化学放射線療法を施行するか、あるいは陽子線治療のみによる後療法を行いました。

結果：最も多かったグレード 3/4 の血液毒性は好中球減少症 (76.9%) であり、非血液毒性は嘔気 (23.0%) でありました。導入化学療法の奏効率は 38.4%(完全奏効：1 例、部分奏効：4 例)であり、引き続いて 10 例がシスプラチン併用の陽子線治療、2 例が陽子線治療のみ、1 例が緩和目的の照射を受けました。陽子線治療中に重篤な毒性は認めず、陽子線治療終了後には 11 例 (84.6%) が完全奏効となり、脳障害、視力障害は認めませんでした。

以上のごとく、ドセタキセル、シスプラチン、S-1 による導入化学療法とそれに引き続くシスプラチンを併用した陽子線治療による今回の探索的臨床研究は、忍容性に優れ、抗腫瘍効果も高く、今後期待し得る治療法と考えられ、更なる症例集積と臨床試験による開発研究が望まれました。

このような研究成果について平成 26 年 1 月 27 日、景山茂教授、兼平千裕教授、加藤孝邦教授ご臨席の下、公開論文審査委員会を開催致しました。席上、多くの質問がなされました。

- 今回の複合療法における第Ⅰ相研究と第Ⅱ相研究の意味合いはいかなるものか？
- 寛解導入療法の TPS 療法が無効の場合は、その後の陽子線を用いた後療法にも耐性である傾向が見られる。その原因、機序は何か？
- 再発パターンにおける病理組織型や分化度に違いはあるか？
- 腫瘍縮小の速さ、スピードは従来治療法と比較して優れるのか？
- 局所制御において陽子線を用いた本療法の意義は何か？
- 従来の放射線療法と比較して、陽子線治療を採用したメリットとデメリットは何か？
- 陽子線治療の照射野を設定する時期はいつか？導入化学療法前か？導入化学療法後か？
- 陽子線治療の至適線量設定値はいかなるものか？
- 第一脳神経、嗅神経芽細胞腫は発育が遅いので、局所療法の陽子線治療単独で良好な結果が得られるのではないか？
- 陽子線治療の対費用効果はいかなるものか？
- 全例に頭蓋内浸潤が見られ、1 例を除いて完全奏効が得られているが、その後の転帰はいかなるものか？
- シスプラチンによる陽子線治療の増感効果の機序は？
- 放射線増感剤として抗がん薬の中では gemcitabine が最も優れると期待されているが、鼻副鼻腔悪性腫瘍に対する有用性の評価はいかなるものか？
- この複合療法によって完全奏効が得られた症例に対する寛解維持療法を考慮するか？

など多くの質疑・討議がなされましたが、岡野氏からは極めて的確かつ明快な回答がなされました。

その後、景山教授、兼平教授と慎重審議の結果、本論文は症例数が少ない根治切除不能な鼻副鼻腔悪性腫瘍において寛解導入化学療法に引き続く陽子線療法を併用した化学放射線療法の有用性を示唆した有用な研究であり、今後の治療法開発研究のさらなる展開を期待し得るものと判断されました。ここに学位申請論文として十分価値あるものと認めた次第であります。