

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学領域 泌尿器腫瘍学教育研究分野 氏名 福士 謙
<p>Quality- of- life evaluation during platinum- based neoadjuvant chemotherapies for urothelial carcinoma (プラチナ製剤を用いた尿路上皮癌に対するネオアジュバント療法の QOL 評価)</p>	
<p>【目的】 社会の急速な高齢化に伴って高齢の尿路上皮癌も増加傾向にあり，高齢尿路上皮癌患者の身体機能や QOL を考慮した治療選択が重要性を増している．患者の QOL は癌治療のアウトカム評価における重要な因子であるが，抗癌剤の臨床試験における主要評価項目は全生存期間におかれることが多い．転移を有する進行尿路上皮癌の化学療法において，QOL を調査した報告はあるものの，高齢者の癌治療において本来最も重要視されるべきである QOL は等閑視されている傾向があり，手術を前提とした局所進行尿路上皮癌に対するネオアジュバント療法の QOL に関する研究はほとんどなされていない． 現在，局所進行尿路上皮癌のネオアジュバント療法には Cisplatin をベースとしたレジメンが推奨されているが，高齢者や腎機能低下例に対しては Carboplatin を用いる場合がある．Carboplatin は Cisplatin に比べて有害事象が軽微であるとされているが，両者の QOL を比較した臨床研究は存在しないため，両者の総合的有用性と欠点に関しては不明な点が多い．本研究では局所進行尿路上皮癌に対してネオアジュバント療法として Gemcitabine + Cisplatin (GCis) もしくは Gemcitabin + Carboplatin (GCb) を施行した症例における QOL と腫瘍学的効果を前向きに検討した．</p> <p>【方法】 2013 年 6 月から 2015 年 12 月の間に，弘前大学医学部附属病院においてネオアジュバント療法を受けた局所進行尿路上皮癌 83 例を対象とした．ECOG PS 2 以上，eGFR 60ml/min/1.73m³ 未満，grade 2 以上の難聴，grade 2 以上の末梢神経障害，および NYHA III 度以上の心機能障害のある 44 例は Cisplatin 不適格症例として GCb を選択した．これ以外の 39 例には GCis を選択した． QOL の評価には EORTC QLQ-C30 を用い，化学療法各コースの第 1, 3, 15 日目に調査を行った．QLQ-C30 は全般的な QOL (Global QOL) と，5 つの活動性尺度(身体的活動性 physical, 役割活動性 role, 社会的活動性 social, 精神的活動性 emotional, 認識する活動性 cognitive)，8 つの症状尺度(疲労 fatigue, 悪心・嘔吐 nausea and vomiting, 痛み pain, 息切れ dyspnea, 不眠 insomnia, 食欲不振 appetite loss, 便秘 constipation, 下痢 diarrhea)，および経済状態 financial difficulties の 15 項目からなり，30 の質問により点数化し，EORTC の scoring manual に準じてスコア化した．この他，血液毒性と有害事象を CTCAE version 4.0 に準じて評価し，腫瘍縮小効果を RECIST version 1.1 で評価した．</p> <p>【結果】 GCb 群，GCis 群の化学療法前の患者背景を比較すると，腎機能・心機能低下例などのシスプラチン不適格症例を GCb 群に組み込んでいることから，GCb 群は GCis 群と比べ年齢の中央値が 75 才(GCis 群：67 才)と高く，男性の割合が 68% (GCis 群：90%) と少なく，eGFR が 52ml/min/1.7m³ (GCis 群：75ml/min/1.73m³) と低かった． 化学療法開始前と終了時の QLQ-C30 スコアの変化率を比較すると，GCis 群では Appetite loss, Nausea and vomiting, Physical, および Fatigue のスコアが 10% 以上低</p>	

下し QOL の低下が見られるのに対して GCb 群ではスコア低下は軽度であり、両群間に有意差が認められた。

Constipation スコアは両群とも悪化し有意差は認められなかった。全般的な QOL 項目である Global QOL は両群とも化学療法の前後で大きな変化は認められなかった。また、Pain および Physical スコアは両群とも化学療法の前後で改善が認められた。

CTCAE version4.0 を用いた有害事象の評価では、両群ともに白血球減少と便秘が高頻度に認められたが、悪心・嘔吐は GCis 群の 54~59% に対し、GCb 群は約 25% と少なかった。

化学療法後の画像評価では、腫瘍縮小率の中央値は GCis 群で 39.0%、GCb 群で 26.4%、全奏成功率は GCis 群で 38.5%、GCb 群で 43.2% であり、いずれも両群間に有意差を認めなかった。

Propensity score matching にて患者背景を調整し無増悪生存率(Progression Free Survival, PFS)と全生存率(Overall Survival, OS)に関する危険因子を多変量解析で検討すると、GCb レジメンは危険因子ではなかった。

【結論】

本研究は前向きではあるものの無作為化比較試験ではなく、サンプルサイズも小さい。さらに、尿路上皮癌という範疇で膀胱癌と上部尿路上皮癌を包括して対象にしているなどの限界を有している。しかし、本研究によって GCis 療法、GCb 療法共に QOL に関しての忍容性が確認された。また、GCb 療法は GCis よりも胃腸症状に関する QOL が良好に保持されることが明らかとなった。さらに、従来 GCb 療法の抗腫瘍効果は GCis 療法よりも劣るとされていたが、患者背景を調整した PFS、OS では両群間に有意な差を認めなかった。以上より、身体機能が低下した Cisplatin 不適格の高齢局所進行尿路上皮癌患者に対して GCb 療法は有力な治療選択肢であると考えられた。