

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	河野 崇志
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 ① 2 項該当		
論文題目 Low-dose Dexamethasone with Fosaprepitant and Palonosetron to prevent Cisplatin-induced nausea and vomiting in head and neck cancer patients (頭頸部癌患者へのシスプラチン誘発化学性嘔気に対するフォスアプレピタント、パロノセトロン併用低用量ステロイドについて)			
論文審査担当者			
主 査	教授	杉山 一彦	印
審査委員	教授	栗栖 薫	
審査委員	教授	服部 登	
<p>[論文審査の結果の要旨]</p> <p>化学療法を受ける患者にとって化学療法に伴う悪心・嘔吐(CINV)は最も好ましくない合併症の一つである。頭頸部癌治療でキードラッグとなるシスプラチン(CDDP)のような高度催吐性化学療法に対して、近年の ASCO や MASCC/ESMO、NCCN などのガイドラインでは 5-HT3 レセプターアンタゴニスト(5-HT3 RA)、ステロイドの従来法に NK-1 レセプターアンタゴニスト(NK-1 RA)を加えた 3 剤併用療法を提案している。しかしながら、3 剤併用時のステロイド用量については定見がない。</p> <p>NK-1 RA の一つとして知られるフォスアプレピタントは、デキサメタゾン(Dex)と併用した場合、第 1-2 日の Dex の血中濃度を 2 倍に上昇させることが基礎研究で判明している。これを基にガイドラインでは 5-HT3 RA と Dex の従来法と比べ、Dex の投与量は半分とされた。しかし、単純に Dex を半量にただけではフォスアプレピタントの追加効果を考慮していないと考えられた。本研究は、頭頸部癌患者の高度催吐性化学療法に対する 5-HT3 RA と NK-1 RA と Dex 併用療法において、標準用量 Dex と低用量 Dex を比較した初めての単施設でのランダムクロスオーバー試験である。なお、5-HT3 RA としてパロノセトロン、NK-1 RA としてフォスアプレピタントを選択した。</p> <p>対象は 20 歳から 75 歳、PS2 以下、今後 CDDP\geq60 m²を 2 コース受ける予定の患者とした。中枢性嘔吐の可能性のある患者などの除外項目も設けた。</p> <p>薬剤のスケジュールは、すべてのコースの初日にフォスアプレピタント 150mg とパロノセトロン 0.75mg が投与され、Dex については最小化法を用いて初日に 9.9mg、2 から 4 日目に 6.6mg 投与する標準用量群と、初日から 4 日まで 3.3mg 投与する低用量群にランダムに割り付け、2 コース目では両者の用量を入れ替えて投与した。低用量群の用量については、5-HT3 RA の一つであるグラニセトロンと Dex を用いた頭頸部癌の CDDP に対する制吐効果についての研究で、Dex 6.6mg と 13.2mg が同等の制吐効果を有するという結果から 6.6mg を採用し、フォスアプレピタントと併用のため半量とした。</p> <p>評価のために、嘔吐や嘔気の数やタイミングに加え VAS(visual analog scale)を用い</p>			

た嘔気の強さを患者日記に記してもらい、評価に用いた。評価項目としては、急性期(初日)と遅発期(第2から5病日)と全期間(第1から5病日)に分け、全期間での追加の制吐剤使用なく嘔吐もなかった完全制御率を主項目、嘔吐のない割合、追加制吐剤をしなかった割合、嘔気のVASを副次項目とした。

対象は、2012年1月から2014年5月31日までの期間に集まった22人、うち10人が標準用量群、12人が低用量群に振り分けられた。

制吐効果は、急性期、遅発期、全期間での標準用量群と低用量群の完全制御率はそれぞれ95%と86%、86%と73%、86%と73%でありいずれも有意差は認めなかった。副次項目のいずれも有意差は認めなかった。

研究結果からはDexは低用量でも標準用量と同等の効果を有する可能性が示唆された。しかし一般的にCDDPが単独投与される際の高用量(100mg/m²)と比べ、本研究はトセキタキセル、5-FUとの併用のため投与量が少ない(中央値68.4 mg/m²)ため、CDDPを高用量で投与する場合には慎重に判断する必要がある。また最新のガイドラインではオランザピンがCINVに有効と記載されており、併用することでよりDex減量につながる可能性があり追加研究が望まれる。

本研究の限界を述べる。まず対象の多くが60歳以上、男性、習慣的飲酒歴など、一般的にCINV低リスク因子を持つ患者が多い点がある。しかし、これらはすべて頭頸部癌における罹患リスクであり、頭頸部癌患者では多くが該当する。その他少数例の単施設研究である点も挙げられる。しかし、上記のごとく頭頸部癌では同様の背景を持つ患者が多く、より多くの症例を募ったとしても類似の結果が予想されたため研究期間を延長しなかった。今後多施設での大規模な追跡研究が期待される。

以上の結果から、本論文は種々の合併症を惹起しうるステロイドを減量することで合併症軽減につながる可能性と、既往や合併症のため高用量ステロイドが使用出来ず、それ故に標準治療を受けられない患者も、ステロイドを減量することで標準治療を受けることが出来る可能性を示唆したものである。この研究結果は、今後の頭頸部癌治療・研究に資すること大である。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	河野 崇志
学位授与の条件	学位規則第4条第①②項該当		
論文題目 Low-dose Dexamethasone with Fosaprepitant and Palonosetron to prevent Cisplatin-induced nausea and vomiting in head and neck cancer patients (頭頸部癌患者へのシスプラチン誘発化学性嘔気に対するフォスアプレピタント、パラノセトロン併用低用量ステロイドについて)			
最終試験担当者			
主査	教授	杉山 一彦	印
審査委員	教授	栗栖 薫	
審査委員	教授	服部 登	
〔最終試験の結果の要旨〕			
判 定 合 格			
<p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成30年8月2日の第75回広島大学研究科発表会（医学）及び平成30年8月2日日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 ガイドラインのデキサメタゾン量の設定根拠と有効性 2 本研究のデキサメタゾン量の設定根拠 3 デキサメタゾンを減量させる意義、合併症について 4 デキサメタゾンそのものの制吐作用について 5 本研究における対象症例数の設定根拠と、症例数が研究結果へ与える影響について 6 本研究結果のエビデンスレベルを向上させるための今後の課題・目標 7 副次評価項目である嘔吐の程度を測るためのVASに代わる評価法の有無 <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			