

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏 名 坂井 由紀
学 位 博士 (医学)
学 位 記 番 号 新大院博 (医) 第 956 号
学位授与の日付 令和2年9月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博 士 論 文 名 Age-based comparison of hematological toxicity in patients with lung cancer
(肺癌患者における血液毒性の年齢による比較)

論文審査委員 主査 教授 菊地 利明
副査 教授 平島 正則
副査 准教授 今井 千速

博士論文の要旨

【背景・目的】

世界保健機構は65歳以上を高齢者と定義している。2018年度の日本の人口統計によると、全人口の28%が65歳以上であり、その半数が75歳以上である。がんの罹患率は年齢とともに増加し、65歳以上の高齢者は、全がん罹患率の73.7%を占めている。そのうち肺癌は、患者の約半数が75歳以上であり、高齢者が多い癌腫として知られている。高齢者は若年者と異なり、臓器機能、身体機能の低下、多剤服用、認知機能の低下が見られる。高齢がん患者の化学療法において、臓器機能の低下による有害事象の増加が懸念されるため、単剤治療や投与量の減量が行われているが、その一方で不必要な減量が予後を悪化させている可能性も示唆されている。最も問題となる用量規制因子は骨髄抑制である。高齢者は若年者に比べ、発熱性好中球減少症による死亡率が高いが、さらに肺癌では、他の固形癌に比べ発熱性好中球減少症による死亡率が高いと報告されている。ゆえに、骨髄抑制に影響を与えるリスク因子を同定し、必要な策を講じることが、治療成功に必要と考えられる。申請者らは、肺癌日本人患者における、年齢に基づく血液毒性を比較し、毒性を予測する因子を調査することを目的に、後方視的研究を行った。

【方法】

2011年4月から2016年3月の間に、新潟大学医歯学総合病院において、細胞障害性抗悪性腫瘍薬を使用した患者に関し、初回治療時の年齢、性別、performance status(PS)、body mass index(BMI)、血液検査データ、治療内容に関する情報を、電子カルテシステムを用いて収集した。患者は、年齢に基づき、65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上の3グループに分け、比較を行った。各グループ間における、治療内容、血液毒性、発熱性好中球減少症の発症頻度は、Fisherの正確確率検定、臓器機能の比較はマン=ホイットニーのU検定、好中球減少に影響を与える因子の探索はロジスティック回帰分析の手法をそれぞれ用いた統計学的解析を行った。回帰分析にて相関があると示唆された因子を用いた予測モデルを作成し、患者を、有する因子の数によって、0-1因子; lowリスク、2因子; medium リスク、3因子; high リスクに分類した。各グループと grade3-4 の好中球減少との関係を Fisher の正確確率検定を用いて評価した。

【結果】

収集された 215 名の患者のうち、標準治療ではない 9 名、化学療法の投与量が不明な 3 名、検査データが不十分な 3 名、透析患者 5 名、治験 1 名の計 21 名を除いた、194 名の患者について、解析を行った。65 歳未満 89 名、65 歳以上 75 歳未満 73 名、75 歳以上 32 名であった。75 歳以上の患者は、65 歳未満の患者に比べ、初回治療から単剤治療、減量治療（90%未満）を行う割合が有意に高かった。75 歳以上の患者は、65 歳未満の患者に比べ、G3/4 の好中球減少を生じる割合が有意に高かったが（59.4% vs 28.1%）、一般的に高齢者と呼ばれる 65 歳以上 75 歳未満の患者では有意な差は見られなかった。発熱性好中球減少症の頻度は、各年齢層間で有意な差は見られなかったが、年齢層が上がるにつれ増加する傾向にあり、65 歳未満の患者が 5.6%であるのに対し、75 歳以上の患者では、18.8%であった。貧血、血小板減少に年齢による差は見られなかった。血液毒性のうち、年齢による有意な差が見られた G3/4 の好中球減少に影響を与える因子を探索するため、回帰分析を行った結果、75 歳以上、男性、PS2 以上が他と独立した因子として挙げられた。これら 3 因子をそれぞれ 1 ポイントとし、各患者のポイント数によって、low(0-1 ポイント)、medium(2 ポイント)、high(3 ポイント)リスクに分類し、好中球減少との関係をみたところ、low リスクと比較し、medium、high リスクいずれも grade3-4 の好中球減少を生じる割合に有意な差が見られた。

【考察・結論】

申請者らは、進行期肺癌患者における、細胞障害性抗悪性腫瘍薬による G3/4 の好中球減少に影響を与える因子として、75 歳以上、男性、performance status 2 以上が挙げられることを見い出した。進行期肺癌治療の領域において、分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害薬が主要な薬剤となりつつあるが、これらの薬剤と細胞障害性抗悪性腫瘍薬との併用療法も行われてきている。そして、これらの併用療法は高齢者においても使用されつつある。今後、細胞障害性抗悪性腫瘍薬の毒性と効果を予測する上で、高齢者機能評価を用いた多角的な前方視的な研究が必要と考える。

審査結果の要旨

がんの罹患率は年齢とともに増加し、65 歳以上の高齢者は、全がん罹患率の 73.7%を占めている。特に肺がんは、患者の約半数が 75 歳以上であり、高齢者が多いがん腫として知られている。高齢がん患者の化学療法においては、臓器機能の低下による有害事象の増加が懸念され、とりわけ骨髄抑制は用量規制因子として最も問題である。そして発熱性好中球減少症による死亡率は、若年者に比べて高齢者で高く、他の固形がんに比べ肺がんで高いことが知られている。そこで申請者らは、肺がん日本人患者における、年齢に基づく血液毒性を比較し、毒性を予測する因子を調査することを目的に、後方視的研究を行った。対象は、2011 年 4 月から 2016 年 3 月の間に、新潟大学医歯学総合病院において、細胞障害性抗悪性腫瘍薬を使用した肺がん患者 215 名で、その診療情報を電子カルテシステムを用いて収集し解析した。その結果申請者らは、進行期肺がん患者における、細胞障害性抗悪性腫瘍薬による grade3-4 の好中球減少に影響を与える因子として、75 歳以上、男性、performance status 2 以上を見い出した。

進行期肺がん患者に細胞障害性抗悪性腫瘍薬を用いる際に、好中球減少に影響を与える因子を発見した点において、博士論文としての価値を認める。