学位論文内容の要旨

Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system

（消化器原発神経内分泌癌に対する全身化学療法の実態と治療成績に関する多施設共同観察研究）

Tomohiro Yamaguchi

山口　智宏

Biostatistics
Yokohama City University Graduate School of Medicine
横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 臨床統計学

（ Doctoral Supervisor : Takeharu Yamanaka, Professor ）

（ 指導教員：山中 竹春 教授 ）

学位論文内容の要旨

Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system

（消化器原発神経内分泌癌に対する全身化学療法の実態と治療成績に関する多施設共同観察研究）

http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cas.12473/abstract;jsessionid=25A3F5DF1E87FA547C734AE3BE139C41.f02t03

１．序論

消化器原発神経内分泌癌（Neuroendocrine carcinoma：NEC）は極めて稀で，かつ悪性度の高い疾患である．遠隔転移例については，全身化学療法の適応となるが，NEC は病理組織学的に小細胞肺癌と類似した性質をもつことから，小細胞肺癌に準じたレジメン（IP 療法（シスプラチン+イリノテカン）や EP 療法（シスプラチン+エトポシド）等）が適用されることが多い．これまで全身化学療法の有効性を検証するランダム化比較試験は行われておらず，標準治療治療は確立していない．このような背景のもと，本邦における NEC 診療の現状を把握し，治療レジメンや臓器別の治療成績の違い，予後因子，生存期間を明らかにするための多施設観察研究を計画した．

２．対象と方法

全国 23 か所のがん専門医療機関または大学病院における既存の資料（2000 年 4 月から 2011 年 3 月までの診療録，画像，検査データ）を用いた．主な患者選択規準は以下のとおりとした．１．NEC の原発臓器が食道・胃・十二指腸・小腸・大腸・肝臓・胆道・膵臓のいずれかである．２．病理組織で低分化型神経内分泌癌，小細胞癌，複合型腺神経内分泌癌のいずれかと診断されている，又は病理組織で神経内分泌腫瘍と診断され，かつ臨床的に悪性度が高いと判断された　３．全身化学療法を施行した．患者選択規準に合致した症例をもとに，統計学的手法を用いて以下の検討を行った．１．患者背景および施行された全身化学療法レジメンの内訳に関する記述，２．原発臓器部位，組織型ごとに Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を作図，３．IP 療法と EP 療法の奏効割合をカイ二乗検定を用いて比較．４．IP 療法と EP 療法の無増悪生存期間および全生存期間をログランク検定を用いて比較．5. Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析による予後因子の検討．

３．結果と考察

＜結果＞

全身化学療法施行患者の 89%（229 人/258 人）を遠隔転移例が占め，生存期間中央値（MST）は全体：11.5 か月，遠隔転移例：11.2 か月，局所進行例：15.9 か月であった．臓器別の MST は，食道原発（N=85）：13.4 か月，胃原発（N=70）：13.3 か月，小腸・十二指腸原発（N=6）：29.7

か月，大腸原発（N=31）：7.6か月，膵原発（N=35）：8.5か月，肝胆原発（N=31）：7.9か月であり，消化管全体では5年生存例を9人認めたのに対し，肝胆膵原発の5年生存例は認めなかった．施行された化学療法レジメンについては，IP療法が全化学療法施行例258人のうち160人（62%）と最も多く行われ，次に多いのがEP療法（46人，18%）であった．単変量解析の結果からは，IP療法はEP療法よりも成績が良好であったが，IP療法を受けた患者は消化管原発NEC患者が多かったのに対し，EP療法を受けた患者は肝胆膵原発NEC患者が多く，交絡の可能性が示唆された．多変量解析による予後因子の検討では，性別，年齢（60歳未満 vs. 60歳以上），PS（0 or 1 vs. 2以上），原発臓器（消化管原発 vs. 肝胆膵原発），LDH（施設基準範囲上限以下 vs. 施設基準範囲上限超える），肝転移の有無，根治切除歴の有無，治療レジメン（IP療法 vs. EP療法）の因子の中で，独立した予後良好因子は消化管原発（vs. 肝胆膵原発，ハザード比（HR）：0.58）およびLDH施設基準範囲上限以下（vs. 施設基準範囲上限超える，HR：0.65）であった．レジメンについてはIP療法がEP療法と比較して，HR=0.8（95%C.I. 0.48-1.33）と若干良い傾向が見られたが，p=0.389と有意差は見られなかった．

＜考察＞

本研究結果から本邦におけるNEC診療の実態が明らかになった．IP療法とEP良能のいずれがより優れているかについては，EP療法施行例が46人と少ないこと，観察研究であること，その他未知のバイアスなどを考慮すると，本研究結果の解釈には限界があり，結論づけることはできない．NECに対する標準的化学療法を確立するためには，本研究で得られた結果をもとに，検証的なランダム化比較試験を計画する必要がある．

論 文 目 録

Ⅰ 主 論 文

Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system

Tomohiro Yamaguchi : *Cancer Science* Vol. 9, No. 105, Page1176-1181, 発行日 2014年

Ⅱ 副 論 文

なし

Ⅲ 参 考 論 文

なし