

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 遠藤雄基

主論文 1編

Effect of concomitant use of G-CSF and myelosuppressive chemotherapy on bone marrow and peripheral granulocytes in a mouse model.

Medical Oncology(掲載予定)

審査結果の要旨

進行食道癌に対するドセタキセル,シスプラチン,5-フルオロウラシル(5FU)(DCF)療法は高い奏功率を示す一方で,好中球減少および発熱性好中球減少(FN)が問題となる. ガイドラインでは,化学療法終了から24時間以降でのG-CSFの投与が推奨されており,その理由としてG-CSFにより殺細胞性抗がん剤に対する骨髄細胞の感受性が増強し,血液毒性のリスクがむしろ高まるとの懸念が考えられている.しかし,DCF療法のような殺細胞性抗がん剤を数日間投与するレジメンにおいては,ガイドラインに従った使用法でのFN予防効果は十分でなく,G-CSF投与の適切なタイミングは明確でない. 殺細胞性抗がん剤とG-CSFの同時投与における上記の懸念は理論的に想定されたもので,臨床的には殺細胞性抗がん剤とG-CSFを同時投与するレジメンの有効性を示す報告も多数あるが,同時投与における骨髄顆粒球への影響について詳細に検討した報告はない.そこで申請者はマウスモデルを用いて,5FUと持続型G-CSF(PEG-G)を同時投与した際の末梢血好中球ならびに骨髄顆粒球への影響を検討するとともに,DCF療法を施行した食道癌患者におけるPEG-G同時投与の安全性・有効性を後方視的に検討した.

基礎的検討では,Balb/cマウスに5FU(20 μ g/g)を5日間連続腹腔内に投与し,PEG-G群にはそれに加えday3にPEG-G(1 μ g/g)を皮下投与した.経時的に末梢血および大腿骨より骨髄細胞を採取し,骨髄細胞はGr1, BrdUで標識し,フローサイトメリーにて顆粒球への影響を解析した.臨床的検討では,DCF療法を施行した42例の進行食道癌患者を対象に,day3にPEG-G 3.6mgを皮下注射した23例とPEG-G非投与19例の好中球減少割合とFN発症率を比較検討した.

マウス末梢血好中球数は,5FU投与後day7で最低値を示し,投与前より有意に低下したが,PEG-G群ではいずれの時点でも有意な好中球減少は認めなかった.骨髄顆粒球数は5FU投与後day8で投与前より有意に低下したが,PEG-G投与群でその減少は抑制され,非投与群より有意に高値であった.増殖顆粒球についての解析においても,PEG-G同時投与による5FUの細胞毒性増強は認めなかった.臨床的検討では,PEG-G投与群と非投与群のFN(8.7% vs. 52.6%, P=0.002)およびGrade4好中球減少発症率(21.7% vs. 68.4%, P=0.002)は,いずれもPEG-G投与群で有意に低く,DCF療法におけるPEG-G同時投与の有効性が示された.

以上が本論文の要旨であるが,本研究では,マウスモデルの検討において,末梢血・骨髄顆粒球を詳細に解析し,PEG-G同時投与が5FUの骨髄顆粒球への細胞毒性を増強しないことをはじめて実験的に証明した.さらに,食道癌症例における臨床的検討において同時投与の安全性・有効性を示し,がん薬物療法の発展に寄与する知見を提示した点で,医学上価値ある研究と認める.

令和4年6月16日

審査委員 教授 黒田純也 ㊞

審査委員 教授 高山浩一 ㊞

審査委員 教授 大辻英吾 ㊞