

医論

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

(Hemoglobin as an important prognostic factor in concurrent chemoradiotherapy for locally advanced carcinoma of the cervix

(局所進行子宮頸癌に対する化学療法放射線療法同時併用療法におけるヘモグロビンの予後因子としての重要性に関する研究)

(氏名 當間 敬 (當)

【背景】子宮頸癌の放射線療法は、照射前または照射中の貧血が局所腫瘍制御率、患者生存率に負の影響を及ぼすことが古くから知られてきた。頸癌放射線療法については、ここ10年ほどの間に、従来の放射線療法単独治療に替わって、化学療法を同時に併用する化学療法放射線療法同時併用療法 (concurrent chemoradiotherapy; CCRT) が導入され、欧米諸国では既に標準治療となりつつある。CCRTでは骨髄造血抑制作用をもつ抗癌剤が併用されることから、貧血がより増悪するのではないかと危惧されている。しかし、CCRTにおける貧血と治療成績の相関に関する報告は未だ少なく、その半数以上は複数施設のデータを集計した成績となっている。

【目的】本研究では、単一施設で、統一したCCRTプロトコールによって治療した局所進行頸癌患者を対象とし、ヘモグロビン (hemoglobin; Hgb) 値と治療効果、患者予後との関連を解析した。

【方法】琉球大学医学部附属病院にて、1997年から2002年の期間に、CCRTを施行した頸癌IB～IVA期82例のうち検討可能な75例 (平均年齢49.8

歳) をレトロスペクティブに解析した。CCRT の適応は、頸癌 IB ~ IVA 期の扁平上皮癌、頸部局所腫瘍 > 4 cm および / または有意の所属リンパ節腫大のある初回治療例とした。CCRT は、標準的放射線療法と同時に、cisplatin 20 mg/m² x 5 日間を 1 コースとし、2 ~ 3 コースを投与した。治療に対する局所腫瘍の反応については、腫瘍が臨床的かつ組織学的に検出できなくなった場合を complete response (CR)、それ以外の場合を non-CR とした。治療前 Hgb は照射開始直前の Hgb 値とし、治療中 Hgb は照射期間中の各週毎の最低 Hgb の平均値を算出し、average weekly nadir Hgb (AWNHgb) 値とした。延命曲線の予備的解析に基づいて、治療前 Hgb と AWHgb のカットオフ値をそれぞれ 11.5 g/dL, 9.0 g/dL と設定し、解析し、有意水準を p < 0.05 とした。平均追跡期間は 28.6 ヶ月であった。無病生存率 (disease-free survival; DFS)、生存率 (overall survival; OAS) は Kaplan-Meier 法にて算出し、log-rank テストにて有意差を検定した。

【成績】全 75 例の治療前平均 Hgb は 11.6g/dL であり、平均 AWHgb は 9.9 g/dL と有意に減少していた。治療前 Hgb と AWHgb は、所属リンパ節腫大の有無とともに、局所腫瘍治療効果である CR 又は non-




CR と有意に相関した。全 75 例の 5 年 DFS、5 年 OAS はそれぞれ 67.8%、75.3% であった。治療前 Hgb が ≥ 11.5 g/dL 群と < 11.5 g/dL 群、AWNHgb が ≥ 9.0 g/dL 群と < 9.0 g/dL 群の間には、DFS、OAS それぞれに有意差を認め、治療前 Hgb が ≥ 11.5 g/dL または AWNHgb が ≥ 9.0 g/dL の患者のみがほぼ 90% の OAS を示した。単変量解析では、治療前 Hgb と AWNHgb は、患者年齢、進行期とともに、DFS、OAS と有意に相関した。多変量解析では、AWNHgb が、患者年齢とともに、OAS と有意に相関し、独立した有意の予後因子であった。ただ、治療前 Hgb は有意の予後因子とはならなかった。

【結論】 頸癌の CCRT では、従来の放射線療法単独治療でなされている報告に比較し、より顕著な Hgb の低下が観察された。Hgb は CCRT に対する局所腫瘍の反応、患者予後を予測する上で有用であり、とくに AWNHgb は独立した有意の予後因子であった。

平成18年1月6日

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	當間 敬
論文審査委員	審査日	平成18年1月5日	
	主査教授	山根 誠久 	
	副査教授	小川 由英 	
	副査教授	若見 直己 	

(論文題目)

Hemoglobin as an important prognostic factor in concurrent chemoradiotherapy for locally advanced carcinoma of the cervix

(局所進行子宮頸癌に対する化学療法放射線療法同時併用療法におけるヘモグロビンの予後因子としての重要性に関する研究)

(論文審査結果の要旨)

1. 研究の背景と目的

子宮頸癌の放射線療法は、照射前または照射中の貧血が局所腫瘍制御率、患者生存率に負の影響を及ぼすことが古くから知られてきた。頸癌放射線療法については、ここ10年間ほどの間に、従来の放射線療法単独治療に替わって、化学療法を同時に併用する化学療法放射線療法同時併用療法(concurrent chemoradiotherapy; CCRT)が導入され、欧米諸国では既に標準的治療となりつつある。CCRTは骨髄造血抑制作用をもつ抗癌剤が併用されることから、貧血がより増悪するのではないかと危惧されている。しかし、CCRTにおける貧血と治療成績の相関に関する報告は未だ少なく、その半数以上は複数/多施設からのデータを集計した成績となっている。

本邦では、CCRTは導入あるいは考慮中であるが、未だ広く普及するには至っていない。琉球大学医学部附属病院ではCCRTを早期に導入し、全国一の症例数を経験してきている。わが国では、CCRTと貧血、治療成績に関する報告は未だなされていない。

本研究では、単一施設で、統一したCCRTプロトコールによって治療した局所進行頸癌患者を対象とし、ヘモグロビン(hemoglobin; Hgb)値と治療効果、患者予後との関連を解析した。

2. 研究内容

a. 研究対象

琉球大学医学部附属病院にて、1997年から2002年の期間に、CCRTを施行した頸癌IB~IVA期82例のうち、検討可能な75例(平均年齢49.8歳)をレトロスペクティブに解析した。CCRTの適応は、頸癌IB~IVA期の扁平上皮癌、頸部局所腫瘍 >4 cm および/または有意の所属リンパ節腫大のある初回治療例とした。

CCRTは、標準放射線療法と同時に、cisplatin 20 mg/m² x 5日間を1コースとし、2~3コースを投与した。治療に対する局所腫瘍の反応については、腫瘍が臨床的かつ組織学的に検出できなくなった場合をcomplete response (CR)、それ以外の場合をnon-CRとした。

治療前 Hgb は照射開始直前の Hgb 値とし、治療中 Hgb は照射期間中の各週毎に最低 Hgb の平均値を算出し、average weekly nadir Hgb (AWNHgb) 値とした。延命曲線の予備的解析に基づいて、治療前 Hgb と AWHgb のカットオフ値をそれぞれ 11.5 g/dL、9.0 g/dL と設定し、解析し、有意水準を $p < 0.05$ とした。

平均追跡期間は 28.6 ヶ月であった。無病生存率 (disease-free survival; DFS)、生存率 (overall survival; OAS) は Kaplan-Meier 法にて算出し、log-rank テストにて有意差を検定した。

b. 研究結果

全 75 例の治療前平均 Hgb は 11.6 g/dL であり、平均 AWHgb は 9.9 g/dL と有意に減少していた。治療前 Hgb と AWHgb は、所属リンパ節腫大の有無とともに、局所腫瘍の治療効果である CR 又は non-CR と有意に相関した。

全 75 例の 5 年 DFS、5 年 OAS はそれぞれ 67.8%、75.3% であった。治療前 Hgb が ≥ 11.5 g/dL 群と < 11.5 g/dL 群、AWHgb が ≥ 9.0 g/dL 群と < 9.0 g/dL 群の間には、DFS、OAS それぞれに有意差を認め、治療前 Hgb が ≥ 11.5 g/dL または AWHgb が ≥ 9.0 g/dL の患者のみがほぼ 90% の OAS を示した。

単変量解析では、治療前 Hgb と AWHgb は、患者年齢、進行期とともに、DFS、OAS それぞれと有意に相関した。多変量解析では、AWHgb が、患者年齢とともに、OAS と有意に相関し、独立した有意の予後因子であった。ただ、治療前 Hgb は有意の予後因子とはならなかった。

c. 結論

頸癌の CCRT では、従来の放射線療法単独治療においてなされている報告に比較し、より顕著な Hgb の低下が観察された。Hgb は CCRT に対する局所腫瘍の反応、患者予後を予測する上で有用であり、とくに AWHgb は独立した有意の予後因子であった。

3. 発表の意義と学術的水準

頸癌に対する CCRT においては、従来の放射線療法単独治療に比較し、患者の貧血、とくに治療中により大きく低下した Hgb が治療成績に有意の負の影響を及ぼすことを、多数症例の詳細な解析に基づいて示した。本研究の特記すべき点は、単一施設において厳密に統一したプロトコールによって治療が実施されたこと、組織学的に扁平上皮癌のみに限定したなど、患者の臨床背景が均一であること、単一施設の症例数として、文献上、これまでの欧米諸国からの報告の中で最多と推測され、さらに、より信頼性の高い成績を示しており、その学術的水準は国際的にも十分に評価できるものと考えられた。わが国でも徐々に導入されつつある CCRT において、患者の貧血を如何に是正、改善するかは今後の重大な臨床的課題であり、本研究は頸癌の臨床診療、治療の場に有用な情報を提供するものと結論した。

以上より、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。

- 備考
- 1 用紙の規格は、A4 とし縦にして左横書とすること。
 - 2 要旨は 800 字～1200 字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。