

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	曾 根 原 圭
論文審査担当者	主 査 清 水 公 裕 副 査 本 田 孝 行・平 塚 佐 千 枝
論文題目	The efficacy of amrubicin third-line chemotherapy in patients with relapsed extensive-disease small-cell lung cancer: A retrospective and historical study in a single institute 再発進展型小細胞肺癌の症例に対する3次化学療法としてのアムルビシンの有効性： 単施設における後方視的な研究
(論文の内容の要旨)	<p><b>【背景】</b> 小細胞肺癌は、肺癌の中で約15%を占める化学療法の感受性が良好な固形腫瘍である。3分の2は進展型に分類され予後不良である。アムルビシンは第3世代アントラサイクリン系の薬剤で、強力なトポイソメラーゼIIの阻害作用を有している。進展型小細胞肺癌に対する3次治療としてのアムルビシンの有効性を検証した報告はほとんどない。しかし実臨床では、1次治療でプラチナ製剤併用化学療法が奏功した症例では2次治療でプラチナ製剤併用化学療法を再施行することがあり、3次治療でアムルビシンが選択されることがある。</p> <p><b>【目的・方法】</b> 2000年5月から2016年7月まで信州大学医学部附属病院で進展型小細胞肺癌と診断され、3次治療としてアムルビシンを使用した症例（アムルビシン使用群）を診療録から抽出し、アムルビシンの治療効果と毒性を後方視的に解析した。また、全生存期間に関しては、アムルビシンを使用しないで2レジメン以上の化学療法を施行した症例（アムルビシン未使用群）と比較し、アムルビシンが生存期間の延長に寄与するか検討した。</p> <p><b>【結果】</b> 対象期間に進展型小細胞肺癌として治療された症例は91例であった。アムルビシン使用群は18例、アムルビシン未使用群は19例が抽出された。2群間の患者背景で年齢、性別、パフォーマンスステータス(PS)、喫煙歴の有無、転移性病変（脳、肝、骨、胸膜）の有無に差は認めなかった。アムルビシンの開始用量（1日目～3日目）は40mg/m<sup>2</sup>が11例（61.1%）、35mg/m<sup>2</sup>が3例（16.7%）、30mg/m<sup>2</sup>が4例（22.2%）であった。アムルビシンの治療効果に関しては、奏効率が25.8%、病勢制御率が66.7%であった。アムルビシン使用群の無増悪生存期間中央値は2.9ヵ月、アムルビシン使用からの生存期間中央値は5.2ヵ月、全生存期間中央値は18.1ヵ月であった。アムルビシン未使用群の全生存期間中央値は12.6ヵ月であった。アムルビシンの毒性に関しては、グレード3以上の白血球減少を12例（66.6%）、好中球減少を13例（72.2%）、発熱性好中球減少症を7例（38.9%）、貧血を2例（11.1%）、血小板減少を2例（11.1%）、肺障害を1例（5.5%）に認めた。治療関連死亡は認めなかった。</p> <p><b>【考察】</b> アムルビシン使用群はアムルビシン未使用群と比較して有意に生存期間が延長していた（p = 0.005）。また、信州大学医学部附属病院においてアムルビシンの採用後から治療された67例と採用前に治療された24例の全生存期間を比較すると15.4ヵ月 vs. 10.3ヵ月であり、採用後の症例で生存期間の有意な延長を認めた（p = 0.013）。以上からアムルビシンによる治療を施行することは生存期間の延長につながる可能性が考えられた。発熱性好中球減少症に関しては、開始用量が40mg/m<sup>2</sup>で施行された11例のうち7例に発症したが、35mg/m<sup>2</sup>、30mg/m<sup>2</sup>で施行された症例では発症せず、40mg/m<sup>2</sup>で開始された症例と比較して有</p>

意に少なかった (63.6% vs. 0.0%、 $p = 0.002$ )。薬剤投与量の減量により発熱性好中球減少症の発症リスクを軽減できると考えられた。

**【結論】**

本研究により再発小細胞肺癌に対する3次治療としてのアムルビシンの治療効果が確認された。また、発熱性好中球減少症を高率に発症したが、薬剤投与量の減量により忍容可能であった。以上から再発進展型小細胞肺癌の治療として、アムルビシンは有用な選択肢であることが示唆された。