

審査の結果の要旨

氏名 國頭英夫

本研究は重要な治療法でありながら従来は十分な効果を挙げるに至っていなかった非小細胞肺癌の化学療法に、薬物動態 (pharmacokinetics, PK) 及び薬物動力学 (pharmacodynamics, PD) 解析の手法を応用することにより、治療成績の向上につなげようとする臨床研究である。3 つの臨床試験においてこの PK/PD 解析を導入し、下記の成績を得ている。

1. エトポシドという時間依存性を示す薬物を 14 日間 (336 時間) の長期持続点滴にて投与する化学療法において、用量規定毒性である好中球減少が全身状態、年齢とともに定常状態での血漿中エトポシド濃度 (C_{ss}) とも有意の相関関係がみられていた。のみならず、抗腫瘍効果で PR (partial response : 有効) を得るのを予測する因子を多変量解析にて検索したところ、C_{ss} が統計学的有意に近い p value を示した。この有効血中濃度は、推定で 1-1.2 μ g/ml であり、英国のグループが小細胞癌のデータより予測していたものとはほぼ同一であった。ただし、化学療法に関わらず腫瘍が増大する率についてはこのエトポシド濃度の影響が見られず、非小細胞肺癌においてはエトポシドの一定の血漿内濃度 (1-1.2 μ g/ml) を保つことは抗腫瘍効果発現のための必要条件にはなるが、耐性腫瘍の存在によりそれのみでは十分条件には

ならないと結論された。

2. 75 歳以上の高齢者に対しシスプラチン 40 mg/m² 投与後の血中遊離プラチナ濃度を 75 歳未満の若年者と比較対照し、高齢者における遊離プラチナの排泄遅延傾向が認められた。これは他の身体要因によらない結果と解析され、年齢そのものが遊離プラチナの血中動態に関与している因子の一つである可能性が示唆された。
3. 局所進行非小細胞肺癌に対して放射線増感作用を期待してカルボプラチン連日投与と組み合わせた加速多分割胸部放射線治療を行い、遊離プラチナの AUC (area under the plasma level-time curve) が上がるにつれ血液毒性 (好中球減少) も高度となるが抗腫瘍効果も増強することが示唆された。これはプラチナ製剤の放射線増感効果を示唆するものであり、現在多施設共同研究でこの仮説を検証すべく比較試験が進行中とのことである。

以上、本論文は抗癌剤の薬物動態は治療の毒性のみならず非小細胞肺癌の治療効果にも影響を及ぼすことを示唆している。本研究は、これまで治療域が狭く危険性が高いものでありながら、ブラックボックスに近かった癌化学療法を、科学的な根拠に基づく個別治療に導く具体的な道筋の一つを示している。これは将来の臨床へ重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。