

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 19 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08905

研究課題名(和文) 高齢者悪性胸膜中皮腫に対する治療選択の最適化をめざした基盤構築

研究課題名(英文) Fundamental research for treatment optimization in elderly patients with mesothelioma

研究代表者

森瀬 昌宏 (MASAHIRO, MORISE)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：00612756

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：進行悪性胸膜中皮腫のシスプラチン+ペメトレキセド療法、およびその代替療法であるカルボプラチン+ペメトレキセド療法において、治療継続に問題となりうる化学療法誘発性の消化器毒性(悪心・嘔吐)の発症予測について検討を行った。ペメトレキセドを併用薬とする上記2つの化学療法レジメンは、他の第3世代抗がん剤とのプラチナ併用療法と比較して消化器毒性が強い傾向があることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV) can be associated with discontinuation of cisplatin plus pemetrexed/carboplatin plus pemetrexed, which are standard regimen for advanced malignant mesothelioma. Based on our research, pemetrexed regimen showed higher incidence of CINV compared to non-pemetrexed 3rd generation anticancer drugs.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：悪性胸膜中皮腫 高齢者 化学療法 消化器毒性

1. 研究開始当初の背景

(1) 悪性胸膜中皮腫の疫学と標準治療

悪性胸膜中皮腫は、アスベスト暴露を誘因として発症する胸膜中皮由来の悪性腫瘍である。2011年度の本邦における死亡数は男性約1,000名、女性約250名となっており、今後も患者数が増加すると予想されている(呼吸と循環, vol.62, 2014. 森瀬、長谷川)。現在、切除不能な悪性胸膜中皮腫、あるいは外科治療を含む集学的治療後の再発に対しては、化学療法が標準治療である。初回化学療法に関しては、シスプラチン+ペメトレキセド併用療法がシスプラチン単剤療法に対し有意な生存延長効果を示し標準治療である。しかし、併存症や全身状態からシスプラチン+ペメトレキセド併用療法に対する毒性が懸念される場合もあり、シスプラチンの誘導體で、腎毒性、消化器毒性が軽減されたカルボプラチンをカルボプラチン+ペメトレキセド療法併用療法またはペメトレキセド単剤療法も代替の選択肢となりうる。但しカルボプラチン+ペメトレキセド併用療法またはペメトレキセド単剤療法は、シスプラチン+ペメトレキセド併用療法と比較し十分に延命効果が証明されたものではなくリスク・ベネフィットバランスの正確な判断のもとに治療選択が行われる必要がある。しかしながら、これまでのところ治療選択の最適化についての報告はほとんどなされていない。

(2) 高齢者における問題点

上述のようにシスプラチン+ペメトレキセド併用療法の有用性が証明されているが、臨床試験においては主に70歳未満の若年者を対象として検証されている。70歳以上の高齢者悪性胸膜中皮腫に対するシスプラチン+ペメトレキセド併用療法の忍容性は、これまでの報告では症例数が少なく十分に評価されていない。シスプラチン+ペメトレキセド併用療法の毒性としては、血液毒性である好中球減少、血小板減少の他、悪心、嘔吐と消化器毒性が高い頻度で認められる。抗癌剤の催吐リスク分類では、シスプラチン+ペメトレキセド併用療法は高度リスク群に分類され、代替の選択肢であるカルボプラチン+ペメトレキセド併用療法でも中等度リスク群とされる。高齢者においては、自覚症状を伴う非血液毒性が化学療法の継続可能性に大きく影響しており、その中でも特に消化器毒性は補液を要する重篤なものに加え、若年者では問題とならない軽度のもも治療中止の原因となることが明らかになっている。これらの結果から、悪性胸膜中皮腫に対する化学療法でも、高齢者においては非血液毒性出現のリスク予測が重要であり、特に消化器毒性が治療の継続性に大きく影響している可能性が予測されるが、明らかにはなっていない。

2. 研究の目的

高齢者における化学療法による毒性の発現頻度(特に消化器毒性)と毒性により治療

継続不可能であった患者の特徴をあきらかにする。

3. 研究の方法

悪性胸膜中皮腫におけるシスプラチン+ペメトレキセド併用療法をうけた方の検討および毒性に関する評価を行うため、カルボプラチンベース併用療法を受けた方の検討をおこなう。

4. 研究成果

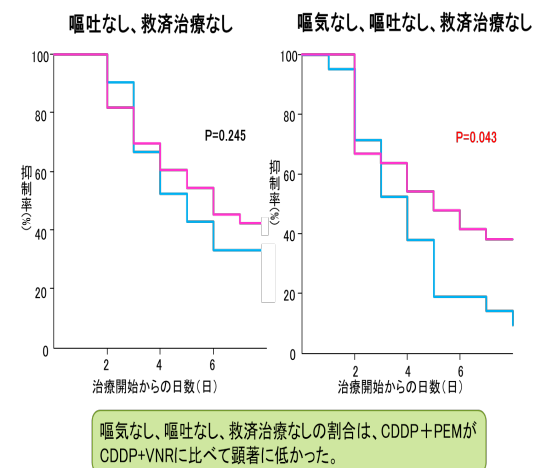
(1) シスプラチン+ペメトレキセド併用療法とシスプラチン+ピノレルビン併用療法における化学療法誘発性の悪心・嘔吐(chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV)の出現頻度、重症度の比較検討

表1 患者背景

	CDDP+PEM	CDDP+VNR	P value
患者数	21	33	
性別(男:女)	15:6	24:9	0.91
年齢	61 (42-75)	66 (41-73)	0.75
5-HT ₃ 拮抗薬			
第1世代	4 (19%)	13 (39%)	0.11
第2世代(パロノセトロン)	17 (81%)	20 (61%)	
NK ₁ 拮抗薬			
アプレピタント	16 (76%)	29 (88%)	0.26
ホスアプレピタント	5 (24%)	4 (12%)	

*年齢は independent T-test,
その他は ²test

図1 シスプラチン+ペメトレキセド併用療法とシスプラチン+ピノレルビン併用療法の比較
嘔気、嘔吐制御率の比較



本検討により、悪性胸膜中皮腫の標準療法であるシスプラチン+ペメトレキセド併用療法は、シスプラチンと同じく第3世代抗がん剤であるピノレルビンとの併用療法に比較して、化学療法誘発性の悪心・嘔吐が出現しやすい可能性が示唆された。近年、予防制吐

薬の開発が進んでおり、悪性胸膜中皮腫におけるシスプラチン+ペメトレキセド併用療法の予防制吐療法に関して、より強化した予防制吐療法の検討が必要であると考えられた。

(2) カルボプラチン+ペメトレキセド併用療法とカルボプラチン+パクリタキセル併用療法の比較検討

表2 カルボプラチン+ペメトレキセド併用療法とカルボプラチン+パクリタキセル併用療法の毒性プロファイル

Adverse events

Hematological	CBDCA+PEM (n=61)		CBDCA+PTX (n=58)	
	Grade 3以上		Grade 3以上	
	N	(%)	N	(%)
貧血	9	14	3	5
好中球減少	16	26	24	41
血小板減少	10	16	2	3
発熱性好中球減少	1	2	3	5
Non-hematological	Any grade		Any grade	
	N	(%)	N	(%)
悪心	41	67	4	7
嘔吐	11	18	2	3
食欲不振	36	59	6	10
末梢神経障害	0	0	0	0
皮疹	10	16	1	1
脱毛	2	3	0	0
肺炎	2	3	2	3
過敏反応	0	0	0	0

カルボプラチンベースの化学療法においても、カルボプラチン+ペメトレキセド併用療法ではカルボプラチン+ペメトレキセド併用療法とカルボプラチン+パクリタキセル併用療法に比較して化学療法誘発性の悪心・嘔吐および食欲不振の頻度が高かった。

(3) 進行悪性胸膜中皮腫患者におけるプラチナ製剤+ペメトレキセド re-challenge 療法の検討

MPM の NCCN 治療ガイドラインで、初回治療に関しては、病変が局所に留まる Stage I に cisplatin (CDDP) + pemetrexed (PEM) 導入化学療法後の外科切除が、stage II に CDDP+PEM 療法がそれぞれ推奨されている。しかし、それらの治療効果は十分でなくほとんどが再発し、2 次治療が必要となる。2 次治療についてはペメトレキセド又はペメトレキセドを含む併用療法、ビノレルビン、ゲムシタピンが治療選択肢として挙げられている。米国における疫学調査では、2 次治療として PEM+白金製剤(シスプラチン又はカルボプラチン)による re-challenge 治療、あるいはゲムシタピン単剤治療がそれぞれ約 3 割ずつ選択されている。(Clin Epidemiol. 26:743-750, 2016.)

本研究では、自施設で初回治療後に増悪した悪性胸膜中皮腫に対し白金製剤(シスプラチン又はカルボプラチン)+ペメトレキセド re-challenge 併用療法をうけた方を対象にその治療の有効性、安全性を解析した。

図2 患者背景

	n (%)
Age (years)	
Median	58
Range	50 - 73
Sex	
Male	6 (75)
Female	2 (25)
Smoking status	
Yes	5 (62)
Unknown	3 (38)
Histology	
Epithelioid	6 (75)
Sarcomatoid	0 (0)
others	2 (25)
ECOG PS at recurrence	
0	2 (25)
1	6 (75)
1st line chemotherapy regimen	
CDDP+PEM	7 (87.5)
CBDCA+PEM	1 (12.5)
Response free interval from the last date of 1st line chemo.	
< 90 days	0 (0)
≥ 90 days	100 (100)

表3 奏効割合

	n
CR	0
PR	1
SD	6
PD	1
NE	0
Response rate (%) (95% CI)	12.5 (0 - 53)
Disease control rate (%) (95% CI)	87.5 (47 - 100)

初回治療後に増悪した悪性胸膜中皮腫に対し白金製剤(シスプラチン又はカルボプラチン)+ペメトレキセド re-challenge 併用療法は、一定の効果を示すがより有効な治療が望まれる。悪性胸膜中皮腫におけるペメトレキセドは治療の key drug であるが、ペメトレキセドと白金製剤(シスプラチン又はカルボプラチン)の併用は、他剤と白金製剤の併用に比較して化学療法誘発性の悪心・嘔吐が出現しやすい可能性が示唆された。高齢者悪性胸膜中皮腫における治療選択に関して消化器毒性出現の予測する意義を示唆する結果が本研究で得られ、これをもとに悪性胸膜中皮腫治療の最適化をめざした研究をさらに発展させる予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計4件)

Tanaka I, Kawada K, Morise M, Hase T, Hayashi H, Sokai A, Fukatsu A, Kondo M, Nomura F, Hasegawa Y. A phase II trial of Ifosfamide combination with recommended supportive therapy for recurrent SCLC in second-line and heavily treated setting. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;81(2):339-345.doi:10.1007/s00280-017-3497-0. 査読有.

長谷川好規、森瀬昌宏、高齢者肺癌の臨床、日本内科学会雑誌、2017;106-9:1986-1990. 査読無

Omote N, Hashimoto N, Morise M, Sakamoto K, Miyazaki S, Ando A, Nakahara Y, Hasegawa Y. Impact of mild to moderate COPD on feasibility and prognosis in non-small cell lung cancer patients who received chemotherapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;11;12:3541-3547.doi:10.2147/COPD.S149456. 査読有.

Kato T, Morise M, Ando M, Kojima E, Ogasawara T, Suzuki R, Shindoh J, Matsumoto M, Sugino Y, Ogawa M, Nozaki Y, Hase T, Kondo M, Saito H, Hasegawa Y. Can we predict the development of serious adverse events (SAEs) and early treatment termination in elderly non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving platinum-based chemotherapy? *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(7):1629-40.doi:10.1007/s00432-016-2170-z. 査読有.

〔学会発表〕(計5件)

安井 裕智、森瀬昌宏、長谷 哲成、佐藤 光夫、近藤 征史、長谷川 好規. 非扁平上皮非小細胞肺癌に対するカルボプラチン併用療法においてペメトレキセドは他の第三世代抗癌剤に対して有用か. 第58回日本肺癌学会学術集会. 2017.

Masahiro Morise, Masashi Kondo, Yoshinori Hasegawa. The indication of primary prevention for febrile neutropenia (FN) in elderly NSCLC patients treated with docetaxel (International symposium). Japanese Society of Medical Oncology Annual Meeting. 2016.

森瀬昌宏、岡地 祥太郎、長谷 哲成、麻生 裕紀、若原 恵子、伊藤 理、橋本 直純、佐藤 光夫、近藤 征史、長谷川 好規. 再発悪性胸膜中皮腫に対するプラチナ製剤+ペメトレキセド re-challenge 療法第113回日本内科学会. 2016.

Ichikawa M, Morise M, The prophylactic antiemetic treatment failure in patients

with lung cancer treated with CBDCA based-chemotherapy. Japan Society of Medical Oncology Annual meeting. 2015.

Mariko Morishita, Masahiro Morise, Tetsunari Hase, Mitsuo Sato, Masashi Kondo, Yoshinori Hasegawa. The efficacy and safety of re-challenge platinum plus pentrexed combination therapy for recurrent malignant pleural mesothelioma. 16th World Conference on Lung Cancer. 2015.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

森瀬 昌宏 (MORISE, Masahiro)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：00612756

(2)研究分担者

近藤 征史 (KONDO, Masashi)

藤田保健衛生大学・医学部・教授

研究者番号：00378077

安藤昌彦 (ANDO, Masahiko)

名古屋大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：10322736

(3)連携研究者 なし

(4)研究協力者 なし