

|         |   |
|---------|---|
| 氏名（本籍）  | いし　　もり　　しょう　　た　　ろう<br>石　　森　　章　　太　　郎                         |
| 学位の種類   | 博　　士　　（　　医　　学　　）  |
| 学位記番号   | 医　　第　　3　　3　　6　　4　　号   |
| 学位授与年月日 | 平　成　17　年　3　月　2　日  |
| 学位授与の条件 | 学位規則第4条第2項該当  |
| 最終学歴    | 平　成　6　年　3　月　25　日<br>岩手医科大学医学部卒業                             |
| 学位論文題目  | Minocycline, OK-432, Cisplatin の低用量三者併<br>用胸腔内注入による癌性胸膜炎の治療 |

（主　査）

|        |            |           |
|--------|------------|-----------|
| 論文審査委員 | 教授　白　土　邦　男 | 教授　近　藤　　丘 |
|        | 教授　飛　田　　渉  |           |

# 論文内容要旨

## 研究の背景

癌性胸膜炎は末期癌患者にともなう合併症の一つであり、患者は胸水の増量とともに胸痛、呼吸困難、咳嗽等を自覚し、quality of life (QOL) が損なわれる結果となる、また、胸水が急速に増量した場合には、呼吸、循環不全から致命的な転帰に陥る危険性がある。癌性胸膜炎による悪性胸水のコントロールは、胸水に伴う症状を軽減し患者の QOL の向上を図る上で重要である。さらに多量の胸水の貯留は予後不良の徴候であるため、予後改善のためにも積極的にコントロールする必要がある。その治療の1つとして薬物注入による胸膜癒着療法が一般的に行われているが、注入する薬剤の種類、量、施行方法等は施設により異なり、標準的治療は未だに確立していない。また合併症に関しても詳細に検討した報告も殆どみられない。

## 研究目的

釜石市民病院における癌性胸膜炎患者に対して minocycline (MINO), OK-432, cisplatin (CDDP) による低用量併用胸腔内注入薬物療法を試み、その治療成績及び合併症について同院で行われた従来の方法と比較検討することである。

## 研究方法

低用量併用胸腔内注入薬物療法は 1999 年 10 月から 2003 年 11 月までに釜石市民病院に入院し、胸水細胞診にて癌性胸膜炎と診断された 20 症例を対象とした。年齢は 35 歳から 88 歳 ( $72.4 \pm 12.9$  歳)、性別は男性 11 例、女性 9 例であった。原疾患の内訳は、原発性肺癌 19 例、大腸癌肺転移 1 例で、組織型は全て腺癌であった。従来法は 5 例で、2004 年 3 月に入院した 1 例を除き、1996 年 8 月から 1999 年 11 月までに同院に入院した症例である。注入薬剤は OK-432, ADM, MMC 併用が 2 例、OK-432, MINO 併用が 1 例、OK-432 が 1 例、ADM, MMC 併用が 1 例であった。年齢は 59 歳から 82 歳 ( $71.4 \pm 10.6$  歳)、性別は男性 2 例、女性 3 例、原疾患は原発性肺癌 3 例 (腺癌 2 例、扁平上皮癌 1 例)、大腸癌肺転移 1 例 (腺癌)、乳癌肺転移が 1 例 (腺癌) であった。治療方法は胸腔ドレナージを行い、胸水を排除した後に、CDDP 5-20 mg, OK-432 1-2 KE, MINO 25 mg を胸水が減少するまで胸腔内注入を繰り返し、1 日の排液量が 50 ml 以下となった時点でドレーンを抜管した。効果判定、注入療法前後の患者の全身状態の評価。副作用の評価はそれぞれ日本肺癌学会肺癌取り扱い規約第 5 版。米国麻酔学会全身状態判定基準 (American Society of Anesthesiology (ASA) grading system), National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) Version 2.0 により評価した。

## 研究結果

胸腔内癒着療法は本法においては患者 20 例に対して計 35 回、従来法においては患者 5 例に対して計 6 回施行した。胸腔内注入回数はそれぞれ 1-3 回 ( $1.8 \pm 0.6$  回), 1-2 回 ( $1.2 \pm 0.4$  回) であった。薬剤注入後から胸腔ドレーンを抜去するまでの期間はそれぞれ 0-9 日 ( $5.0 \pm 2.1$  日), 4-10 日 ( $7.0 \pm 2.2$  日) と有意差を認めなかった ( $P=0.0727$ )。薬剤注入後の胸水貯留量はそれぞれ 0-2070 ml ( $408.0 \pm 445.2$  ml), 575-3218 ml ( $1347.5 \pm 1200.1$  ml) と有意差を認めた ( $P=0.0077$ )。治療効果は本法では 20 例中著効 19 例 (95.0%), 無効 1 例 (5.0%), 奏効率 95% であった。著効 19 例は観察期間中、胸水の再貯留は認めなかった。従来法では OK-432, ADM, MMC 併用の 2 例が有効、著効を示した他は全て無効であった。注入 1 ヶ月後の全身状態の変化は本法において 20 例中 17 例 (85.0%) において改善を認め、治療前 ASA  $2.6 \pm 0.7$ , 治療後 ASA  $1.4 \pm 1.0$  と有意な改善が認められた ( $P=0.0003$ )。従来法では治療前 ASA  $2.6 \pm 0.9$ , 治療後 ASA  $2.8 \pm 2.0$ , と悪化傾向を示した ( $P=0.8465$ )。生存期間については本法と従来法で有意差は認められなかったが、本法及び OK-432, ADM, MMC の三剤併用例において 8 ヶ月以上の生存例が認められた。特に本法においては 20 ヶ月以上の長期生存例が認められた。胸痛, 発熱, 悪心, 嘔吐, 食欲不振の合併症の程度と持続期間について本法と従来法で統計学的に有意差を認めなかったが、本法では従来法に比して合併症は軽減している傾向がみられた。

## 結 論

癌性胸膜炎に対する MINO, OK-432, CDDP による低用量併用胸腔内注入薬物療法は副作用を軽減しつつ安全性も高く、その相乗効果により、それぞれ低用量でも強力で持続的な癒着効果が期待できるものと思われ有望な治療法であると考えられた。

## 審査結果の要旨

悪性腫瘍、特に肺癌の増加に伴い、日常の臨床の現場において癌性胸膜炎を合併した症例に遭遇する機会が多くなってきている。癌性胸膜炎の合併は予後不良の徴候であり、特に原発肺癌においては平均生存期間が4ヵ月と不良である。胸水の貯留により患者はQOLを損なわれ、また大量の胸水貯留は心、肺への圧迫症状による呼吸不全、循環不全から致命的な転帰に陥る危険性がある。それ故癌性胸膜炎のコントロールは患者のQOLの向上及び、予後改善のために重要である。また癌性胸膜炎合併患者は全身不良の末期癌患者であり、高齢者の割合が多いため、安全性に加えて、侵襲が少なく簡便かつ確実な治療手技が選択されるべきである。さらに胸水による症状の改善はもとよりある程度の延命効果が期待できる方法が望ましい。癌性胸膜炎の治療としては全身化学療法の奏功が期待できる小細胞癌、乳癌、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍を除いて、ドレナージで癌性胸水を排液後に胸腔内に種々の薬剤を注入し、胸膜の癒着を図る局所療法が一般的に行われているが、未だ標準的治療法は確立されていない。胸腔内注入療法において、Minocycline (MINO)、OK-432、Cisplatin (CDDP) は本邦では比較的使用頻度の高い薬剤であるが、単剤での奏功率は70-85%前後に留まる。効果を上げるために薬剤を増量した場合には胸痛、発熱、消化器症状等の副作用が強く発現する懸念がある。

そこで研究者は副作用及び過剰な炎症反応を軽減しながら、各薬剤の相乗効果により強い癒着効果、胸水コントロールが期待できる方法として作用機序の異なる癒着剤であるMINOとOK-432を低用量で併用し、さらに胸水産生の原因である悪性細胞に対する殺細胞効果を期待して低用量のCDDPを加える方法を試みた。本法は適応が不適切と思われる1例を除き、全て著効を呈し、生存中の胸水の再貯留は認められなかった。また75歳以上の高齢者も含め、10-20ヵ月の長期生存例が得られ、予後の改善が認められた。特に重篤な副作用は認められなかった。

本研究で用いられた癌性胸膜炎に対するMINO、OK-432、CDDPによる低用量併用胸腔内注入薬物療法は、従来の方法に比べて、副作用を軽減しつつ安全性も高く、その相乗効果により、それぞれ低用量でも強力で持続的な癒着効果が得られ、予後の改善が期待できる方法と考えられる。また本法は煩雑な手技は必要とせず、ダブルルーメンの胸腔ドレインチューブの側管より繰り返し注入することが可能であり、適応を適切に選べば、高齢者を含め、癌性胸膜炎に対する集学的治療の有力な一つのStrategyと考えられる。よって本研究は臨床的に有用な方法であり学位論文に値すると考える。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。