

学位論文抄録

日本人の転移性大腸癌患者に対するベバシズマブの有用性に関する研究
(Chemotherapy with bevacizumab for metastatic colorectal cancer in Japan)

齋藤 誠哉

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻消化器外科学

指導教員

馬場 秀夫 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻消化器外科学

学位論文抄録

【目的】 分子標的治療薬として広く普及してきているベバシズマブ(B-mab) は、転移性大腸癌の効果や安全性に関する日本での報告は殆どない。また、化学療法の key drug であるオキサリプラチン(L-OHP)によって、肝類洞障害が発生することが知られている。大腸癌肝転移では、化学療法後に根治的肝切除を行う際、肝類洞障害によって術後合併症が増加することが報告されている。L-OHP による肝類洞障害と脾臓体積増加の関連性が報告されているが、B-mab の併用による肝類洞障害の軽減作用が明らかになってきた。このため、日本人の転移性大腸癌患者において、B-mab の効果や安全性について検討を行うと共に、肝類洞障害を B-mab が改善し、脾臓体積測定がその抑制効果の指標となるか検討することを目的とした。

【方法】 臨床的な効果と安全性については、B-mab 併用化学療法を受けた転移性大腸癌患者 181 人を対象とし retrospective に解析を行った。検討項目は、奏効率、全生存率、有害事象、1 次治療と 2 次治療で B-mab を継続使用することの生存への寄与について行った。B-mab の肝類洞障害抑制効果については、L-OHP を含む化学療法後に肝切除を施行した大腸癌肝転移患者 41 例を対象とした。術前化学療法で L-OHP ベースの化学療法を単独で使用した群(L-OHP 群)と L-OHP ベースの化学療法に B-mab を併用した群(L-OHP+ B-mab 群)とを比較検討した。検討項目は、術中・術後の因子、血液生化学検査所見、術前後での脾臓体積の変化、化学療法と肝類洞障害との関連性、肝類洞障害と脾臓体積変化との関連性について行った。脾臓体積は、CT 画像より SYNAPS VINCENT を用いて測定した。

【結果】 効果と安全性については、奏効率が 42 %、生存期間中央値は 1 次治療群で 24.2 カ月、2 次治療以降群で 20.8 カ月であった($P=0.005$)。B-mab を 1 次治療と 2 次治療で継続使用することで有意に生存は延長しなかった。Grade 3 以上の有害事象については、消化管穿孔症例が 4.4 %と過去の報告よりも高い頻度であった。B-mab の肝類洞障害抑制効果については、L-OHP+ B-mab 群に比べ、L-OHP 群では血小板数が有意に減少しており、術中出血量が有意に多かった。L-OHP 群に比べ L-OHP+ B-mab 群では、血小板減少や脾臓体積増加が抑制され、病理学的に肝類洞障害発生も抑制されていた。また、肝類洞障害の存在と脾臓体積増加との相関を認めた。

【考察】 B-mab 併用療法の生存期間中央値や奏効率は、海外の報告と比べても同等の結果であった。B-mab を 1 次治療と 2 次治療で継続使用することで生存が延長する傾向は認めしたが、有意な差ではなかった。有害事象で高い発生率を認めた消化管穿孔は殆どの症例が、この合併症のリスクを有する症例であった。また、B-mab 併用により L-OHP 誘導性の肝類洞障害を抑制し、脾腫による血小板減少を抑制できると考えられた。更に、脾臓体積測定により肝類洞障害を非侵襲的かつ容易に予測可能であり、化学療法後に根治的肝切除へ convert する際のリスク評価につながると考えられた。

【結論】 日本人の転移性大腸癌患者において B-mab による生命予後への寄与は、海外と比べ同等の効果を認めた。大腸癌肝転移患者において B-mab を併用することで、L-OHP による肝類洞障害を抑制し、脾臓体積測定がその抑制効果の指標になると考えられた。