

齋藤 誠哉氏の学位論文審査の要旨

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)

【目的】ベバシズマブは、大腸癌の新しい治療薬で、海外から多数報告がなされているが、日本において効果や安全性に対する報告は殆どない。また大腸癌肝転移において **key drug** であるオキサリプラチンを使用することで肝類洞障害が発生し、この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。オキサリプラチンによる肝類洞障害と脾臓体積増加の関連性が報告され、ベバシズマブ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、ベバシズマブの効果や安全性について検討を行うと共に、オキサリプラチンによる肝類洞障害をベバシズマブが改善し、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】臨床的な効果および安全性については、熊本県の 18 施設において転移性大腸癌患者 181 人を対象とし **retrospective** に解析した。検討項目は、奏効率、全生存率、有害事象、1 次治療と 2 次治療でベバシズマブを継続して使用することの生存への寄与について行った。ベバシズマブの肝類洞障害抑制効果については、オキサリプラチン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、術前化学療法でオキサリプラチンベースの化学療法を単独で使用した群(L-OHP 群)とオキサリプラチンベースの化学療法にベバシズマブを併用した群(L-OHP+ B-mab 群)とを比較した。検討項目は、術中・術後の因子、血液生化学所見、術前後での脾臓体積変化、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)。ベバシズマブを 1 次治療と 2 次治療で継続して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、消化管穿孔が 4.4 %と過去の報告よりも高頻度であった。ベバシズマブの肝類洞障害抑制効果では、L-OHP+ B-mab 群に比べ、L-OHP 群では血小板数が減少し、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。【結論】日本人の転移性大腸癌患者においてベバシズマブによる生存への寄与は、海外と比べ同等の効果を認めた。またベバシズマブを併用することで、オキサリプラチン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。

審査では、**retrospective study** の問題点、他治療と過去の報告との比較、ベバシズマブによるオキサリプラチンの肝類洞障害抑制効果のメカニズム、消化管穿孔を中心とする副作用の問題、再発後の進行速度の問題、血小板の評価と脾臓体積との関係などについてさまざまな質疑応答がなされ、申請者より概ね適切な回答と考察が得られた。本研究は転移性大腸癌患者に対するベバシズマブの有用性を明らかにした。さらにベバシズマブがオキサリプラチンによる肝類洞障害を抑制することで、術後成績の向上をもたらす可能性も示唆し、臨床的に意義深い研究と高く評価された。

審査委員長 放射線診断学

山下 厚行