

# 論文内容要旨

大腸がん化学療法における副作用発現リスク  
因子に関する研究

指導教員：松尾 裕彰教授  
(広島大学病院 病院薬剤学)

西原 昌幸

がん化学療法は急速に進歩しており、中でも大腸がんに対するものは発展が著しい。しかし、副作用の発現により化学療法の継続が困難となるケースが認められる。本研究では治癒切除不能な進行・再発の大腸がん治療におけるキードラッグである、ベバシズマブ(BV)とオキサリプラチン(L-OHP)の副作用に着目し、それぞれに高頻度で発現してしばしば使用継続を制限する血圧上昇とアレルギーの危険因子を解析した。

#### 1) 大腸癌患者におけるベバシズマブ投与による血圧上昇の危険因子の検討

【目的】ベバシズマブ(BV)投与による有害事象として血圧上昇が報告されている。しかし、血圧上昇の危険因子について、患者背景や臨床検査値も含めて詳細に解析した報告は少ない。そこで、血圧上昇状況とBV投与量、患者背景、臨床検査値との関連性を調査した。

【方法】調査対象は2007年4月～2018年1月までにマツダ病院でBVを投与された患者とした。高血圧の定義は国内臨床試験及び特定使用成績調査と同一のSBP $\geq$ 150mmHgまたはDBP $\geq$ 100mmHgとした。適格基準は、BV初回投与時に、PS(ECOG) $\leq$ 2、Neut、PLT、T-Bil、AST、ALT、CRE $\leq$ Grade2(CTCAE v4.0)を満たすこととした。

【結果】対象患者は67名、その内34名の50.7%に血圧上昇が認められた。血圧上昇群と非上昇群の間で、初回投与前の安静時SBPに有意差が認められた( $p<0.05$ )。肝転移の有無、降圧薬服用の有無、BMI、CRE、PLTに有意差が認められた。血圧上昇の有無を目的変数、単変量解析により抽出されたこれらの因子を説明変数として多変量解析を行った結果、肝転移有り、降圧薬服用有り、初回投与前の安静時SBP、CREが危険因子として抽出された。降圧薬服用無しに限定して肝転移の有無別と、肝転移無しに限定して降圧薬服用の有無別に、それぞれ血圧上昇をイベントとするログランク検定を行った結果、いずれも有意差が認められた( $p<0.05$ )。さらに降圧薬服用有りの患者に限定して肝転移の有無別に、血圧上昇をイベントとする同様の検定を行った結果、有意差が認められた( $p<0.05$ )。

【考察】今回血圧上昇の危険因子として既知の降圧薬服用有りに加えて、新たに肝転移有りが示唆された。肝転移例における薬物動態の報告が無いため明確には言えないが、肝転移がある場合、肝臓の網内系による排泄が低下し、高濃度が維持された結果、作用が強く出た可能性が推測される。根治切除不能大腸癌初回化学療法例における肝転移の頻度は70-87%と報告されており、特に注意が必要と考えられる。

#### 2) オキサリプラチンによるアレルギー発現に影響を及ぼす因子の検討

【目的】アレルギーの発現率は、オキサリプラチン(L-OHP)10～18.9%と報告されているように比較的高く、実臨床においてアレルギーがレジメン変更の原因となる場合も多い。しかし、臨床検査値とアレルギー発現の関連性についてはよく分かっていない。そこで、本研究では、アレルギー発現状況とL-OHP投与状況、患者背景、臨床検査値、併用薬を調査し、アレルギー発現の危険因子を解析した。

【方法】2010年度～2016年度までの期間にマツダ病院でL-OHPの投与が開始され、かつ終了

した大腸癌及び胃癌患者を対象とした。適格基準は、mFOLFOX6 (L-OHP 投与量 85mg/m<sup>2</sup>)、XELOX (L-OHP 投与量 130mg/m<sup>2</sup>)、SOX (L-OHP 投与量 130mg/m<sup>2</sup>) レジメンが施行され、治療が終了した全患者を対象とした。調査項目は以下の項目を、電子カルテを用いて後方視的に調査した。1.アレルギー発現状況 (CTCAE v4.0 評価結果)、2.L-OHP 投与状況 (投与回数、累積投与量)、3.患者背景 (年齢、性別、身長、体重、PS (ECOG)、アレルギー素因の有無、化学療法歴の有無、癌種)、4. 臨床検査値 (AST、ALT、T-Bil、CRE、Alb)、5.併用薬 (分子標的薬、ステロイド、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬、ヒスタミン H2 受容体拮抗薬、アプレピタント)。患者背景、臨床検査値は初回投与日の値、併用薬はアレルギー発現日または最終投与日の値を用いた。

【結果】対象患者は 144 名であった。その内 11 名 (7.6%) にアレルギー発現が認められた。その内訳は、アレルギー反応 Grade2 が 5 名 (3.5%)、アナフィラキシーGrade3 が 6 名 (4.2%) であった。単変量解析にて  $p < 0.1$  であった L-OHP の投与回数、Alb を説明変数、アレルギー発現の有無を目的変数として、多変量解析を行った結果、Alb のみアレルギー発現への影響が示唆された。そこで、Alb について特に注意が必要な値を見い出すため ROC 分析を行った結果、カットオフ値 4.1g/dL とすることで感度 65.9%、特異度 63.6%でアレルギーの発症を予測することができることが明らかになった。

【考察】今回多変量解析によって Alb がアレルギー発現に影響を及ぼす危険因子として抽出された。また Alb については ROC 分析を行った結果、カットオフ値が 4.1g/dL と算出されたことから、4.1g/dL 以上で特に注意が必要であることが明らかとなった。蛋白結合体が多くなり消失が遅延する結果、体内貯留時間が延長し、ハプテンとして働くリスクが増加したことによる可能性が考えられる。