

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士(薬学)	氏名	西原 昌幸
学位授与の条件	学位規則第4条第1②項該当		
論文題目 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			
論文審査担当者			
主査	教授	小澤 孝一郎	印
審査委員	教授	森岡 徳光	
審査委員	准教授	湯元 良子	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>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，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。</p> <p>1) 大腸がん患者における BV 投与による血圧上昇の危険因子の検討 【目的】 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。そこで本研究では，血圧上昇と BV 投与量，患者背景および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 月までの間にマツダ病院で BV を投与された患者とした。高血圧の定義は CTCAE v3.0 に従った国内臨床試験及び特定使用成績調査と同一の SBP\geq150 mmHg または DBP\geq100 mmHg とした。適格基準は，BV 初回投与時に，PS (ECOG) \leq2, Neut, PLT, T-Bil, AST, ALT, CRE\leqGrade2 (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)。患者背景において，肝転移の有無，降圧薬服用の有無，BMI に有意差が認められた。臨床検査値において，CRE および PLT に有意差が認められた。血圧上昇の有無を目的変数，単変量解析によって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 および CRE が危険因子として抽出された。降圧薬服用無しの患者に限定して肝転移の有無別と，肝転移無しの患者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 Kaplan-Meier 曲線を作成し，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)。</p>			

【考察】今回の調査から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 BV の排泄が低下し、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。根治切除不能大腸がん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た。

2) L-OHP によるアレルギー発現に影響を及ぼす因子の検討

【目的】L-OHP 投与時のアレルギーの発現率は、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、併用薬を調査することにより、アレルギー発現の危険因子を解析した。

【方法】2010～2016 年度までの期間にマツダ病院で L-OHP の投与が開始され、かつ終了した大腸がん及び胃がん患者を対象とした。適格基準は、mFOLFOX6 (L-OHP 投与量 85 mg/m²)、XELOX (L-OHP 投与量 130 mg/m²)、SOX (L-OHP 投与量 130 mg/m²) レジメンが施行され、治療が終了した全患者とし、除外基準は設定しなかった。以下の項目を、電子カルテを用いて後方的に調査した。1. アレルギー発現状況 (CTCAE v4.0 による評価結果)、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、がん種]、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、臨床検査値については初回投与日の値、併用薬はアレルギー発現日または最終投与日の記録を用いた。

【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。アレルギー発現の内訳は、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 の投与回数と 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。そこで特に注意が必要となる Alb のカットオフ値を見出すために ROC 分析を行った結果、カットオフ値 4.1 g/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 4.1 g/dL と算出されたことから、4.1 g/dL 以上で特に注意が必要であることが明らかとなった。Alb が多くなると L-OHP の蛋白結合体が増え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た。

以上の結果から、本論文は大腸がん化学療法の副作用発現予測および発現予防において極めて重要な知見であると高く評価され、薬学研究の発展に資するところ大である。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (薬学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

学力確認の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士(薬学)	氏名	西原 昌幸
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・②項該当		
論文題目			
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			
試問担当者			
主査	教授	小澤 孝一郎	印
審査委員	教授	森岡 徳光	
審査委員	准教授	湯元 良子	
〔学力確認の結果の要旨〕			
判 定 合 格			
<p>上記 3 名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成 30 年 11 月 14 日の第 38 回広島大学研究科発表会（薬学系）及び平成 31 年 1 月 9 日、本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 ROC 曲線解析およびレジメン間でのアレルギー発現の差について 2 ベバシズマブの投与により血圧上昇が認められる時期について 3 ベバシズマブの消失機構と肝機能を示す検査値との関連性について 4 抗体医薬品の血中濃度測定について 5 VEGF の作用と血圧上昇との関連性について 6 オキサリプラチン類似薬、及びその他の薬剤によるアレルギーの出現頻度とタンパク結合率との関連性について 7 オキサリプラチンによるアレルギー出現のメカニズムについて <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試問した結果、本学大学院博士課程を修了して学位を授与される者と同等以上の広い学識を有することを全員一致で確認した。</p>			