

## 論文の内容の要旨

論文題目 進行大腸癌における大腸ステント留置術と集学的治療の検討  
氏名 成田 明子

### 要旨本文：

本邦において大腸癌は罹患率で第二位、癌による死因の第三位という主要な疾患である。今回、進行大腸癌に関して内科的治療の柱である化学療法と、通過障害に対する治療としての大腸ステントに関してそれぞれ検討を行った。

### 第 I 章 Bevacizumab 併用化学療法における biomarker の検討

背景：VEGF(vascular endothelial growth factor)は腫瘍の血管新生に重要な役割を担っており、VEGF の過剰発現が腫瘍の増殖と転移に関連していると考えられている。VEGF は脂肪組織、とりわけ内臓脂肪より分泌され、大腸癌患者における肥満と予後不良との関連において、重要な役割を担っている可能性がある。大腸癌患者における抗 VEGF 抗体薬併用療法の予後と VFA(visceral fat area)の関連を調べることを目的とした。

方法：過去に当科において oxaliplatin ベースの化学療法を 1st line として開始され、6 か月以上 follow されている患者 100 名を対象とした。主要評価項目は、1st line 化学療法の time-to-progression(TTP)を用いた。除外症例を除き最終的に化学療法単独群 32 例、bevacizumab 併用群 42 例を解析対象とした。治療レジメンは oxaliplatin ベースの mFOLFOX6 あるいは XELOX 療法を施行した症例に限定した。それぞれの治療群ごとに VFA の平均値で層別化して、TTP を log-rank 検定を用いて Kaplan-Meier 法で比較解析を行った。さらに予測因子を検討するため、年齢、性別、WHO PS、治療開始時の血清 CEA、化学療法レジメン、BMI、SFA(subcutaneous fat area)、VFA に関して、Cox 比例ハザードモデルを用いて TTP に対する多変量解析を行った。95%信頼区間におけるハザード比(hazard ratio: HR)も算出した。

結果：2つのグループの患者背景は、性別と化学療法レジメンに有意差を認めたが、肥満関連因子である BMI、SFA、VFA では有意差を認めなかった。

VFA を全体の平均値である 59.7 cm<sup>2</sup> で層別化し Kaplan-Meier 法で比較解析を行うと、化学療法単独群では VFA 高値群で TTP が短い傾向がみられた(p = 0.009 by log-rank test)。逆に bevacizumab 併用群では VFA 高値群で TTP が長い傾向がみられた(p = 0.046 by log-rank test)。さらに VFA 低値群で、化学療法単独群と bevacizumab 併用群の TTP を比較すると有意差は認めなかったが(p = 0.60 by log-rank test)、VFA 高値群では、bevacizumab 併用群が化学療法単独群に比べて明らかに TTP が長い傾向を認めた(p = 0.0003 by log-rank test)。したがって、VFA の高い患者は bevacizumab を併用するとより長い TTP が得られる傾向がみられた。

化学療法単独群と bevacizumab 併用群の多変量解析を行った。化学療法単独群では、VFA 高値のみが TTP 短縮の唯一のパラメーターとなっていた(HR, 1.02; 95% CI, 1.005–1.04; p

= 0.009)。Bevacizumab 併用群では、VFA 低値が TTP 延長に関わる唯一のパラメーターであった(HR, 0.99; 95% CI, 0.97–0.99; p = 0.043)。

小括：VFA が bevacizumab 併用化学療法の奏功性における biomarker となり得ることが示唆された。

## 第II章 大腸ステント留置後の化学療法の成績

背景および目的：大腸ステントの緩和的留置に関して、長期予後の報告が少ない。切除不能進行大腸癌に対する SEMS 留置後の緩和的化学療法の、安全性と有用性を示すことを目的とした。

方法： 東京大学消化器内科において自主臨床試験が開始された 2006 年 2 月から 2014 年 8 月までに切除不能進行大腸癌に対して緩和的 SEMS 留置を施行され、その後化学療法が施行された 22 例を retrospective に解析した。評価項目は、経口摂取状態、化学療法レジメン、経口摂取開始までの時間、化学療法開始までの時間、化学療法継続期間、SEMS 開存期間、全生存期 (overall survival: OS)、ステント留置後合併症とした。

結果：年齢は中央値 65 歳(40-82)、診断時の病期は全例が StageIV であり、とくに Stage IVB が 18 例(82%)と多くを占める。腹膜播種は 13 例(59%)に認め、既報と比べて割合が高い。閉塞部位は S 状結腸以下の左側結腸が多く、完全閉塞は 20 例(91%)であった。診断時の留置は 12 例(55%)で、その他の症例は治療経過中にイレウスを呈した時点での留置であった。化学療法レジメンに関しては mFOLFOX6 が最も多く 7 例(32%)、mFOLFIRI が 6 例(27%)、mFOLFOX6+Panitumumab が 3 例(14%)、mFOLFIRI+Cetuximab が 2 例(9%)、その他複数のレジメンであった。SEMS 留置の際の技術的・臨床的成功ともに 100%で、留置後食事再開までの日数は中央値 2 日(1-8)、化学療法開始までの日数は中央値 8 日(1-68)であった。Kaplan-Meier 法を用いて解析を行うと、ステント開存期間は中央値 430 日(14.3 か月)、化学療法継続期間は中央値 139 日(4.6 か月)、ステント留置後の OS は中央値 220 日(7.3 か月)であった。また、診断時のステント留置症例 (12 例)に限定すると、OS の中央値は 430 日 (14.3 か月) であった。留置後閉塞は 7 例(32%)であり、そのうち 5 例は内視鏡的追加処置によって再度開存が得られ、1 例は手術、1 例は経口摂取再開とならず保存的に経過を見た。穿孔は 1 例もなく、逸脱は 3 例(14%)に認めたがいずれも化学療法が奏功したことによる逸脱で、再留置を必要としなかった。出血は 4 例(18%)に認めたが輸血を要するような出血は認めなかった。OS に対する化学療法継続期間の割合は中央値 65.9% (9.1-95.9)であった。

小括： 原発性大腸癌に対する SEMS 留置後の緩和的化学療法は、とくに重篤な合併症なく安全に施行することができた。

## 第III章 患者条件に応じた大腸ステントの選択

～悪性大腸狭窄に対する術前ステント留置術の手術検体に与える影響から各ステントの適正使用を検討～

背景及び目的：通過障害を伴う悪性大腸閉塞に対して BTS として SEMS 留置が行われ、

原発切除を行った症例の切除検体を用いて、各ステントの腸管粘膜に与える影響を評価した。

方法:当院にて臨床試験を開始した2006年3月から現在までのBTS症例、25例(WallFlexステント:12例、Niti-Sステント:13例)に関してretrospectiveに解析を行った。

結果:腫瘍周囲の病理学的潰瘍形成はWallFlexステントでは5例(42%)であったのに対し、Niti-Sステントでは1例もなく有意差を認めた( $p=0.0093$ )。さらに腫瘍周囲の肉眼的びらん形成に関してもWallFlexステントでは10例(83%)であったのに対し、Niti-Sステントでは3例(23%)と有意差を認めた( $p=0.0026$ )。その他、神経周囲浸潤、リンパ節転移、リンパ管浸潤、静脈浸潤などの所見には有意差を認めなかった。腫瘍穿孔・周囲穿孔に関しても両群とも認めなかった。

小括:原発性大腸癌に対してBTS目的にSEMSを留置した後の切除検体では、axial forceの強いとされるWallFlexステントで腫瘍周囲のびらん、潰瘍形成が多い可能性が示唆された。

#### 第IV章 当科における大腸癌化学療法の現状

目的:近年の当科における大腸癌化学療法症例の1st lineを解析し、現状を評価した。

方法:2014年8月までに当科で進行大腸癌に対して化学療法を行った症例のうち1st line治療に関してretrospectiveに調査した。解析項目は年齢、性別、TNM Stage、PS、化学療法レジメンに関して行った。

結果:細胞障害性抗癌剤としてはoxaliplatinをベースとした化学療法(mFOLFOX6、XELOX)を1st lineとして施行している症例が78%を占めていた。分子標的薬に関してはbevacizumabの使用が最も多く、全体の39%の症例で1st lineに使用された。抗EGFR抗体薬の使用は9%であった。

治療経過中に肝転移を有した症例は172例(84%)であり、そのうち肝切除を行っている症例は60例(29%)、RFAを行っている症例は78例(38%)であった。Kaplan-Meier法を用いて評価すると、OSの中央値は1409日(47ヵ月)であった。さらに205例の中で、経過中に肝転移に対して肝切除あるいはRFAを行った症例と、行っていない症例に分けてKaplan-Meier曲線を描いた。それぞれの中央値は1643日(54.8ヵ月)、926日(30.9ヵ月)であり( $p=0.0004$  by log-rank test)、肝切除あるいはRFAを施行した症例は有意にOSが長かった。

小括:当科の大腸癌化学療法ではStageIVの緩和的化学療法症例が多く、oxaliplatinをベースとした化学療法と、分子標的薬としてbevacizumab併用の症例が多かった。また、当科症例におけるOSの中央値は1409日(47ヵ月)であり、中でも肝転移に対して肝切除あるいはRFAを施行した症例のOSは長く、それが全体のOS延長に寄与している可能性が考えられた。