

考察:

短腸群・アラニン群の短腸モデルのシトルリン値が吻合群より低値を示していることより腸管減少の結果シトルリンの低下を引き起こすということが明らかとなった。シトルリン投与により血漿シトルリン・アルギニン・オルニチンの尿素関連アミノ酸を増加させ、肝臓内酸化ストレスを抑制し、腸粘膜萎縮も抑制することが明らかになった。

本論文は短腸症候群に対しシトルリン添加中心静脈栄養療法は尿素回路の活性を促進し肝障害予防に寄与する可能性を示している。

以上のことより本論文は医学博士の学位に値する論文と判断する。

氏名	北口 博 士
学位の種類	博 士 (医学)
学位記番号	医 第 1 0 2 9 号
学位授与の日付	平 成 2 2 年 3 月 2 3 日
学位授与の要件	学位規程第4条第1項該当
学位論文題目	大腸癌進行肝転移に対する5-Fluorouracil/ polyethylene glycol-interferon $\alpha$ 2a 肝動注免疫 化学療法の安全性と効果
論文審査委員 (主 査)	教 授 塩 崎 均
(副主査)	教 授 中 川 和 彦
(副主査)	教 授 村 上 卓 道

論文内容の要旨

【目的】

大腸癌の予後を規定する一因である肝転移を control し予後を改善するために、5-FU/ PEG-IFN α 2a 併用肝動注療法を考案し、その安全性を検討した。

【方法】

肝外転移のない大腸癌切除不能肝転移症例を対象とし、5-FU/PEG-IFN α 併用肝動注化学療法を施行した。主目的を安全性、副次目的を腫瘍縮小効果、腫瘍マーカー、免疫学的評価とした。投与方法は皮下埋込式リザーバーより 5-FU 500mg/ ml, PEG-IFN α 90 μg/body を 90 分かけて週 1 回投与した。

【結果】

現在までの登録症例は 16 例である。副作用は、発熱が投与当日に全例認めるも、NSAIDs で control 可能であった。その他、白血球減少 (44%)、血小板減少 (38%)、高トリグリセリド血症 (25%)、関節痛 (13%)、肝機能障害 (6%) が認められたが、休薬を要する有害事象としては Grade3 の白血球減少症を 1 例で認めたのみであった。その他の有害事象はいずれも Grade2 以下であった。

腫瘍縮小効果は、評価可能な 15 例において、PR が 9 例、SD が 6 例であった。奏効率は 60% であった。腫瘍マーカーは 16 例中 12 例で低下を認めた。免疫学的評価として、血清中の NK 活性の上昇を認めた。

【考察】

本試験では肝動注を基本治療として副作用もなく肝転移巣に対する高い奏効率と切除移行率を達成できた。

現在、進行再発大腸癌の標準治療として多剤併用全身化学療法が大腸癌治療ガイドラインに示されている。5-FU と leucovorin (LV) に irinotecan (CPT-11) を併用した FOLFIRI あるいは oxaliplatin (L-OHP) を併用した FOLFOX といったレジメンが用いられ、FOLFOX では程度は異なるものの神経毒性が 100%、好中球減少が 82%、血小板減少が 83%、貧血が 54% に認められ治療中止となることも多い。奏効率においては全体で 60% と FOLFOX などの標準治療と同程度ではあったが、前治療がなければ 90% と高い。

今回の結果からいえば、全身化学療法と比較して、Performance Status が保たれ、奏効率も同程度であり、今後の有用性が十分示唆される結果となった。

【結語】

5-FU/PEG-IFN α 併用肝動注化学療法は安全で、奏効率も期待できるものであった。今後は本試験の生存率などの長期予後評価する必要がある。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	平成 22 年 月 日 公表予定	出版物名 近畿大学医学雑誌 第 35 巻 第 1 号
	公 表 内 容	平成 22 年 月 日 発行予定
	全 文	

論文審査結果の要旨

大腸癌切除不能肝転移の予後改善において、肝動注免疫化学療法  
の安全性と効果を検討した。肝外転移のない大腸癌切除不能肝転移  
症例を対象とし、16 例に対し 5-FU/PEG-IFN α 併用肝動注化学療法  
を施行した。主目的を安全性、副次目的を腫瘍縮小効果、腫瘍マー  
カー、免疫学的評価とした。投与方法は皮下埋込式リザーバーより  
5-FU 500mg/m<sup>2</sup>, PEG-IFN α 90 μg/body を 90 分かけて週 1 回投与し  
た。結果として副作用は、発熱が投与当日に全例認めるも、NSAIDs  
で control 可能であった。その他、白血球減少 (44%)、血小板減  
少 (38%)、高トリグリセリド血症 (25%)、関節痛 (13%)、肝機能障  
害 (6%) が認められたが、休薬を要する有害事象としては Grade3  
の白血球減少症を 1 例で認めたのみであった。その他の有害事象は  
いずれも Grade2 以下であった。腫瘍縮小効果は、評価可能な 16 例  
において、PR が 10 例、SD が 6 例であった。奏効率は 62.5% であ  
った。腫瘍マーカーは 16 例中 12 例で低下を認めた。免疫学的評価と  
して、血清中の NK 活性の上昇を認めた。現在、標準治療として  
FOLFIRI あるいは FOLFOX といったレジメンが用いられ、FOLFOX で  
は程度は異なるものの神経毒性が 100%、好中球減少が 82%、血小板

減少が 83%、貧血が 54%に認められ治療中止となることも多い。奏効率においては全体で 60%と FOLFOX などの標準治療と同程度ではあった。

しかし、前治療がなければ 90%と高い。今回の結果からいえば、全身化学療法と比較して、Performance Status が保たれ、奏効率も同程度であり、今後の有用性が十分示唆される結果となった。また、腫瘍縮小を認め、手術可能となった症例 5 例に対し肝切除を行った。肝動注免疫化学療法においても肝障害は認め、1 例では術後合併症を認めた。しかし、入院期間は、わずかに延長したのみで、経過は良好であった。術前に肝機能を十分に評価し、症例を選択できれば、安全に肝切除を行うことができると考えられた。手術症例の肝局所における免疫応答として、リンパ球の浸潤、アポトーシスの誘導が認められた。今後は生存率などの長期予後の検討が必要とされるが、術前化学療法としての臨床応用が期待できる結果となった。以上のことより本論文は医学博士の学位に値する論文と判断する。

氏名	杉浦史哲
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第1030号
学位授与の日付	平成22年3月23日
学位授与の要件	学位規程第4条第1項該当
学位論文題目	進行再発大腸癌に対する化学療法併用新規ペプチドワクチン療法の臨床効果と免疫応答能の検討
論文審査委員(主査)	教授 塩崎 均
(副主査)	教授 植村 天受
(副主査)	教授 西尾 和人