

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

塚田庸一郎より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 585 号

学位申請者 : 塚 田 庸 一 郎

学位審査論文 : Patterns of prescribing radiotherapy and bevacizumab in nationwide practice - Analysis of 101 designated cancer care hospitals in Japan

(本邦における放射線治療とベバシズマブの併用に関する診療パターン—全国がん診療連携拠点病院 101 施設の解析)

著 者 : Yoichiro Tsukada, Fumiaki Nakamura, Momoko Iwamoto, Atsuro Terahara, Takahiro Higashi

公 表 誌 : Journal of Radiation Research 57 (2) : 157-163, 2016

論文内容の要旨 :

腫瘍細胞が増生するためには血管新生が必須であり、腫瘍細胞や血管内皮細胞などから分泌される血管内皮増殖因子 (Vascular endothelial growth factor ; VEGF) が血管新生に対し中心的な役割を担う増殖因子として作用する。ベバシズマブ (アバスタ® ; Genentech, Inc. ; South San Francisco, CA) は、2004 年に米国 Food and Drug Administration (FDA) により承認された抗 VEGF モノクローナル抗体であり、腫瘍の血管新生とその増殖シグナルを阻害する血管新生阻害薬の一つである。ベバシズマブは、本邦において種々の進行・再発癌に対して承認され、これまで複数の臨床試験において、種々の抗がん剤や放射線外照射との併用療法が試みられてきた。一方でベバシズマブには消化管穿孔や創傷治癒遅延などの有害事象との関連があるとされ、また、放射線外照射との同時併用の有効性を検討した臨床試験において重篤な有害事象 (serious adverse events ; SAEs) が報告されている。これらを受け、2007 年には FDA から両者の同時併用に対する注意勧告がなされた。しかし、本邦において両者の併用に関するガイドラインは存在せず、実地臨床においてその併用実態は明らかでない。今回我々は、放射線療法とベバシズマブの併用による SAEs の発生に関する調査の前段階として、本邦における両者の同時/非同時併用患者数やその割合、特徴について、大規模データベースを用いて解析した。

解析には、当研究に参加した 173 のがん診療連携拠点病院と他の 5 つの病院の院内がん登録データおよび、各参加病院より収

集されたDPC (diagnosis-procedure combination) /レセプトデータを、病院及び患者固有の番号をもとに統合したリンクデータベースを使用した。対象患者は、2011年に各病院にて新規登録された、胃癌、大腸癌、乳癌、肺癌、肝癌、子宮頸癌、前立腺癌と診断され自施設にて初回治療がなされた患者であり、解析可能な2011年登録症例数は106,057例であった。

このリンクデータベースから、放射線療法を受け、かつベバシズマブが投与された患者を抽出した。放射線療法は強度変調放射線治療を含む外照射を対象とした。定位放射線治療は、施行日がDPC/レセプトデータから特定できないことから除外とした。抽出された患者を、1) 両者の同時併用群、2) ベバシズマブ投与終了後に放射線療法が開始された群 (Bevacizumab-Radiotherapy (B-R) 群)、3) 放射線療法終了後にベバシズマブ投与が開始された群 (Radiotherapy-Bevacizumab (R-B) 群) の3群に分類した。その3群の患者について、がん原発巣の部位、病期分類等に基づき患者の特徴を比較した。また、非同時併用群において、放射線療法最終日からベバシズマブ投与日まで、及び、最終ベバシズマブ投与日から放射線療法開始日までの処方間隔を週数として算出した。

178病院106,057人の癌患者のうち、101病院335人が放射線療法とベバシズマブの両者を受けていた。335人のうち170人(50.8%)が肺癌の診断であり、172人(51.3%)が進行度stage IVであり、38人(11.3%)が75歳以上であった。75人(22.4%)に対し両者の同時併用がなされ、非同時併用は260人(77.6%)であった。非同時併用患者のうち137人はベバシズマブ投与後放射線療法開始群(B-R群)、142人は放射線療法終了後ベバシズマブ投与開始群(R-B群)であった。非同時併用260人のうち19人に対しては、ベバシズマブ投与の前後に放射線療法が施行されていた。

B-R群における、ベバシズマブの最終投与から放射線療法開始までの処方間隔の最頻値は4週以上5週未満であり(17人、12.4%)、うち26人(19.0%)は3週未満での放射線療法開始であった。R-B群における放射線療法終了からベバシズマブ投与開始までの最頻値は1週以上2週未満であり(15人、10.6%)、うち3週未満でのベバシズマブ投与開始は37人(26.1%)だった。

本研究結果から、本邦のがん診療において、放射線療法とベバシズマブの同時併用例は比較的少なく、避けられる傾向があることが示唆されたが、有害事象の観点から両者の同時併用を避けることを標準的診療とすべきかどうか、今後の調査で明らかにする必要がある。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 585 号	氏 名	塚 田 庸 一 郎
学位審査担当者	主 査	島 田 英 昭
	副 査	寺 田 一 志
	副 査	五 味 達 哉
	副 査	長 谷 川 友 紀
	副 査	村 上 義 孝

学位審査論文の審査結果の要旨 :

抗血管新生因子薬剤（抗 VEGF 抗体）と放射線治療との併用治療がどの程度の頻度に行われているかについての実臨床における解析研究である。両者の併用による重篤な有害事象が懸念されることを背景として、実態調査のための基盤データとするための研究と位置づけられる。がん診療連携拠点病院の院内がん登録データと各参加病院より収集された DPC（diagnosis-procedure combination）/レセプトデータを病院及び患者固有の番号をもとに統合したリンクデータベースを基本データとして統合解析したものである。2つのビッグデータをリンクさせて統合解析した研究報告は少なく、がん登録データの精密性を活かした DPC 解析研究のひとつのモデルと考えられる。対象患者は、2011 年に各病院にて新規登録された胃癌、大腸癌、乳癌、肺癌、肝癌、子宮頸癌、前立腺癌と診断され自施設にて初回治療がなされた患者 106,057 例である。これらの対象症例のうち放射線療法を受け、かつベバシズマブが投与された患者 355 例を抽出することが可能であった。両者の治療間隔や治療のタイミングなどから併用治療と推定される患者群を抽出することに初めて成功した意義は大きい。

学位審査会では、2種類のビッグデータをリンクさせ統合解析することの技術的困難性、抽出された対象症例群の妥当性、本論文を基盤とする今後の研究の発展性、根治照射か緩和照射かの峻別の妥当性、などについて質疑が行われた。いずれの質問に対しても塚田氏は豊富な統合解析研究の経験に基づいて解説しこの研究の意義を説明した。2種類のビッグデータを統合解析すること自体が非常に難度の高い研究技法であり、従来の DPC データに加えてがん登録データによる精緻な病期診断を加味することで詳細な解析が可能となったことで新しい研究インフラを構築できたことの意義は大きい。網羅された患者総数（院内がん登録患者総数の約 30%前後）であり、日本全体の傾向を把握するに十分な症例数であった。照射治療の目的が根治照射かあるいは緩和照射か、という観点については、照射回数を 21 回で区分することで解析することが妥当であることも説明された。本研究によって、抗血管新生因子薬剤（抗 VEGF 抗体）と放射線治療との併用治療症例数は多くはないことが明らかとなった。両者の併用治療に関する日本初の実態調査である本研究を踏まえて、今後前向きな比較試験、観察研究を企画立案することが可能となった。今後、併用治療による相乗効果あるいは有害事象の増加についての研究が発展することが期待されることから本研究の意義は大きく学位論文として十分な質があるものと判断される。