

を引き起こした。血液希釈による脳障害を回避する観点から、Ht 値 15% 以下の無輸血体外循環は回避されなければならない。

## 論文審査の要旨

### 〔目的〕

小児無輸血体外循環の血液希釈の安全限界を探るべく、ブタの急性実験モデルを使用し、体外循環中の血液希釈を脳神経障害の関連性を検討した。

### 〔対象および方法〕

生後 4~5 週間のブタ 11 匹を、体外循環中の Ht 値により Group H (5 匹) と Group L (6 匹) の 2 群に分けた。Group H の CPB 中の Ht 値は平均 33.0%、一方、Group L は平均 14.0% とした。

### 〔結果〕

血液ガス分析では両群間に有意差はなかった。NIRS では CRB 中を通して、HbO<sub>2</sub> と HbT が Group L で有意に低値であった ( $p < .0001$ )。脳病理組織学的検討では、Group L で有意に神経障害を認めた ( $p = .0071$ )。

### 〔考察〕

Ht 値 15% 以下の血液希釈は、脳神経障害を引き起こすことが示されたが、今後は、Ht 値 20% と 30% の群で脳神経障害の程度を比較し、血液希釈の安全性限界値を追及する必要があると考えられる。

### 〔結論〕

中等度低体温下無輸血体外循環において Ht 値 15% 以下の血液希釈は、Ht 値 30% と比較し、有意に脳神経障害を引き起こした。血液希釈による脳障害を回避する観点から、Ht 値 15% 以下の無輸血体外循環は回避されなければならない。

58

氏名(生年月日)	小 <sup>コ</sup> 林 <sup>バヤシ</sup> 里 <sup>リ</sup> 絵 <sup>エ</sup>
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第 2461 号
学位授与の日付	平成 19 年 12 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	<b>Low-dose chemotherapy with Leucovorin plus 5-Fluorouracil for colorectal cancer can maintain host immunity</b> (大腸癌において低用量 Leucovorin/5FU 療法は宿主免疫能を維持し得る)
主論文公表誌	Anticancer Research 第 27 巻 675-680 頁 2007 年
論文審査委員	(主査) 教授 亀岡 信悟 (副査) 教授 八木 淳二, 大貫 恭正

## 論文内容の要旨

### 〔目的〕

進行・再発大腸癌に対する高用量化学療法は、抗腫瘍効果は高い反面、宿主免疫能を抑制する。一方、低用量化学療法は、抗腫瘍効果は低いながらも深刻な有害事象もなく長期投与が可能で、生存期間の延長を目的とする。本研究では、前者と位置付けた S-1 + irinotecan (S-1/CPT-11) 療法と、後者である low-dose leucovorin + 5-fluorouracil (LV/5FU) 療法施行時における宿主免疫能の変動を比較し、両者の宿主免疫能に与える影響の違いを検索した。

## 〔対象と方法〕

対象は当科の2003年4月から2004年6月までの再発大腸癌患者14例。Low-dose LV/5FU療法は7例で、LV 20mg/m<sup>2</sup>を投与後ただちに5FU 370mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与し、5日間連続で行った(LV/5FU群)。S-1/CPT-11療法はやはり7例で、S-1 80mg/dを21日間内服し7日間休薬。その間、day1, day15にCPT-11 80mgを静脈内投与した(S-1/CPT-11群)。

## 〔方法〕

両群とも初回投与前後に採血し末梢血単核球を分離した。フローサイトメトリーでCD4+/CD8+比, CD4+CD25+ T cell比, Th1/Th2(IFN-γ+ CD4+/IL-4+ CD4+)比を測定する一方、PHA, Con-A刺激下に培養し、上清中のIL-10, IL-6, IL-12p70, IFN-γ, TNF-αなどサイトカインレベルを測定した。さらに、血清中のsIL-2Rレベルを測定した。両群とも化学療法前後でこれら免疫能のパラメーターの変動を比較し、さらに両群間の違いを検索した。統計解析にはrepeated ANOVAを用いた。

## 〔結果〕

CD4+/CD8+比, Th1/Th2比, 各種サイトカインレベルの変動は両群間で差はなかった。差を認めたのはsIL-2RとCD4+CD25+ T cell比で、両パラメーターともS-1/CPT11群で増加, LV/5FU群で減少した(各p=0.0722, p=0.0187)。

## 〔考察〕

sIL-2RはIL-2の活性をブロックする免疫抑制因子で、進行癌患者では増加することが知られる。CD4+CD25+ T cellは制御性T細胞(regulatory T cell)で宿主の細胞性免疫を抑制し、腫瘍免疫の観点からは腫瘍の増大や進展を促す。化学療法後、両抑制因子ともS-1/CPT11群では増加, LV/5FU群では減少し、高用量化学療法は宿主の免疫能低下を助長するが、低用量化学療法はむしろ免疫能を維持、改善することが示唆された。

## 〔結語〕

以上より、低用量化学療法であるLV/5FU療法は再発大腸癌に対して長期投与が可能で、直接の抗腫瘍効果よりも生存期間の延長をねらったいわゆる腫瘍休眠療法として有用と考えられる。

## 論文審査の要旨

本論文は進行・再発大腸癌における低用量化学療法は宿主免疫能を維持しうるか否かを検証した論文である。

## 〔対象および方法〕

再発大腸癌14例のうちlow-dos LV/5FU療法を行った7例とhigh-dose S-1/CPT11療法を行った7例の2群に分け、両群において抗癌剤初回投与前後の免疫能の変化をみた。フローサイトメトリーでCD4+/CD8+比, CD4+/CD25+ T cell比, Th1/Th2比を、さらに上清中のIL-10, IL-6, IL-12p70, IFN-γ, TNF-α, 血清sIL-2Rを測定し化学療法前後における免疫能のパラメーターの変動を比較し両群間の違いを検討した。

## 〔結果〕

CD4+/CD8+比, Th1/Th2比など各種サイトカインレベルの変動は両群間に差はなかった。差を認めたのはsIL-2RとCD4+/CD25+ T cell比でhigh-dose S-1/CPT11療法群で増加, low-dos LV/5FU療法群で減少した(各々p=0.0722, p=0.0187)。

## 〔考察・結語〕

sIL-2RはIL-2の活性をブロックする免疫抑制因子で、進行癌では増加する。CD4+/CD25+ T cellは制御性T細胞で宿主の細胞免疫を抑制し、腫瘍の増大や進展を促す。化学療法後の両抑制因子の変動は高用量化学療法では宿主の免疫能低下を助長し、低用量化学療法ではむしろ免疫能を維持、改善することを示唆した。すなわち低用量化学療法は再発大腸癌に対して生存期間延長をねらった腫瘍休眠療法として有用と考えられた。

以上、本論文は基礎的かつ臨床的にも価値ある論文である。