

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

金川武徳より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2688 号

学位申請者 : かね かわ たけ のり
金 川 武 徳

学位審査論文 : Importance of branched-chain amino acid in patients with liver cirrhosis and advanced hepatocellular carcinoma receiving hepatic arterial infusion chemotherapy

(肝動脈注入化学療法を受けている肝硬変患者および進行性肝細胞癌患者における分岐鎖アミノ酸の重要性)

著 者 : Takenori Kanekawa, Hidenari Nagai, Masahiro Kanayama, Yasukiyo Sumino

公 表 誌 : Cancer Chemother Pharmacology 74 : 899-909, 2014

論文内容の要旨 :

【目的】

日本肝臓学会の肝細胞癌 (HCC) の肝治療アルゴリズムでは、経カテーテル肝動脈化学塞栓術 (TACE) (Vp1 または Vp2 を来した HCC) および肝動脈注入化学療法 (HAIC) が、4 つ以上の腫瘍、主要門脈枝が関連する血栓、または門脈幹の血栓が存在する肝硬変 (LC) 患者に推奨されている一方で、ソラフェニブは Child-Pugh (C-P) A の患者のみに推奨されている。

HAIC は、門脈の主要枝または門脈幹に血栓がある LC 患者と同様に C-P A または B の LC を来した患者の進行性肝細胞癌 (aHCC) の治療に対しては依然とした少数の残された選択肢の 1 つである。ドラッグデリバリーシステムの改善により、aHCC を来した患者において抗癌剤の反復肝動脈注入を行うことが可能となり、HAIC は生存期間および生活の質の改善の双方をすることがこれまでに実証されてきた。

その一方で BCAA を補給すれば、非代償性肝硬変症患者の栄養状態が改善し、肝の合併症が防止されることが報告されてきた。加えて C-P A の患者では BCAA の補給が肝硬変症患者における HCC の発生率低下に関係し、肝関連のイベントを防止すると報告されており、さらに BCAA の含有量に富む就寝前の軽食が、HAIC を受けている aHCC に罹患する肝硬変症患者におけるエネルギー代謝およびグルコース耐性を改善すると報告されている。

この後向きコホート研究の目的は、肝機能に対する分岐鎖アミノ酸 (BCAA) の効果および aHCC に罹患して HAIC を受けている C-P A および B の LC 患者の予後を明らかにすることであった。

【方法】

患者 対象は診療録により 2000 年から 2011 年にかけて東邦大学医療センター大森病院で HAIC を実施し治療された LC 患者および aHCC 患者 92 名。同患者らは肝両葉に複数の腫瘍があり、外科的切除、TACE、経皮エタノール注射、マイクロ波凝固治療または

高周波アブレーションなどの適応がなく施行されていない。これらの患者らをC-P AまたはBに分類され、多様な部分寛解 (PRs) または不変に分類した。C-P Cに分類した患者 11 名および腫瘍進行による肝障害のため反応を示さなかった患者 47 名の患者は除外した。患者でHAICを単独投与するHAIC群 (n = 43) とHAIC+BCAA投与による治療を受けるBCAA群 (n = 49) に振り分けた。HAICは、4週間の期間に5日間隔で固有肝動脈を経て投与した。BCAA群は、12g/日のLivact顆粒、または3包/日のアミノレバンEN配合散の経口投与を行った。HAICの最初の治療から食後に服用した。血液サンプルは、化学療法の前後に患者から採取した。

ドラッグデリバリーシステム 動脈内カテーテルは大腿動脈を経て挿入し、皮下に埋め込んだリザーバーに接続した。原則として、胃十二指腸動脈および右胃動脈はコイルで閉塞した。

治療 皮下に埋め込んだリザーバーにカテーテルを接続し、4週間の期間に対して5日間隔で、固有肝動脈を経て24時間のHAICによる治療を実施した (LYは12mg/時、CCDPは10mg/時、5FUは250mg/m²/22時)。治療は同じ強度で可能な限り3か月または4ヵ月ごとに実施した。

評価 治療4週間後に実施したCTで、腫瘍の最大直径を2か所測定し、その積を算出した。著効 (CR) は腫瘍の消失と定義した一方、部分寛解 (PR) は50%以上の積の減少と定義した。25%以上の増大は進行 (PD) と定義し、PRとPDの間のより小さい変化は不変 (SD) と定義した。

【結果】

BCAA群では、HAIC実施後に血清アルブミンが有意に増加したが、血清総ビリルビン、血清アミノトランスフェラーゼ、プロトロンビン時間、腹水および肝性脳症における有意な変化はなかった。C-Pスコアは、C-P B患者におけるHAIC実施前と比較してHAIC実施後には有意に低下したが、C-P A患者では有意な変化はなかった。BCAA群の生存期間は、HAIC群の生存期間に比べて有意に長く、C-P B患者の生存期間中央値は426日対272日であった一方、C-P A患者では有意差がなかった。

【考察】

腫瘍の進行に起因する肝障害がaHCCに罹患してHAICを受けているLC患者の予後に影響することから、我々は生存期間に影響する他の因子を見つけるために傾向スコアを算出した。BCAAによる治療がaHCCに罹患してHAICを受けている患者の生存期間を延長する可能性を示した。我々は、BCAAによる治療がC-P AおよびBの患者の生存に関係していたことを確認するために、C-P AとBの患者を別々に調査した。コックス比例ハザードモデルを用いた多変量解析から、BCAA補給がHAICを受けているC-P AのaHCC患者の生存期間には関連しないことが示された一方、腫瘍のステージとAFPが同患者たちの生存期間と関係していることが示された。しかしながら、BCAA補給はHAICを受けているC-P BのaHCC患者の生存期間と関係していた一方、腫瘍のステージとAFPはこれらの患者の生存期間には影響を及ぼさなかった。BCAA群のC-P Bの患者において、血清アルブミンはHAICの後に有意に増加したが、血清総ビリルビン、血清ALT、%PT、腹水または肝性脳症では有意な変化はなかった。

【結論】

分岐鎖アミノ酸は、aHCCに罹患してHAICを受けているC-P B患者において血清アルブミンを増加させることによって生存期間を長期化し、C-Pスコアを改善する可能性がある。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2688 号	氏 名	金 川 武 徳
学位審査担当者	主 査	瓜 田 純 久
	副 査	前 谷 容
	副 査	島 田 英 昭
	副 査	鈴 木 康 夫
	副 査	三 上 哲 夫

学位審査論文の審査結果の要旨 :

これまで、肝硬変の予後改善に分岐鎖アミノ酸製剤が有効であることは数多く報告されているが、肝癌の治療における予後を改善できるか、ほとんど検討されていない。肝予備能を低下した症例では肝不全のリスクがあるため、その治療対象が制限されている経カテーテル肝動脈化学塞栓術 (TACE) および肝動脈注入化学療法 (HAIC) であるが、肝不全のリスクを低下させる施策を講じることができれば、治療の適応が広がり、予後改善に寄与できる可能性がある。分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 補給で非代償性肝硬変症患者の栄養状態が改善することから、aHCC 治療成績の改善が期待される。そこで、後向きコホート研究で、肝機能に対する BCAA の効果および aHCC に罹患して HAIC を受けている患者の予後を検討した。HAIC を実施し治療された LC 患者および aHCC 患者で C-P A または B に分類された 92 名を対象とした。HAIC+BCAA 投与による治療を受ける BCAA 群 (n = 49) と BCAA を併用しない HAIC 群 (n = 43) に分け (Table 1)、BCAA 群は、12g/日のリーバクト顆粒、または 3 包/日のアミノレバン EN 配合散の経口投与を行った。HAIC 投与は皮下のリザーブナーから固有肝動脈を経て 24 時間の HAIC による治療を、5 日間隔で 4 週間実施した。治療は同じ強度で可能な限り 3 か月または 4 ヶ月ごとに実施した。C-P B 患者では BCAA 群では、HAIC 実施後に血清アルブミンが有意に増加したが (Fig. 2)、血清総ビリルビン (Fig. 3)、血清アミノトランスフェラーゼ (Fig. 1)、プロトロンビン時間 (Fig. 4)、腹水および肝性脳症における有意な変化はなかったが、HAIC 実施前と比較して HAIC 実施後にスコアが有意に低下した (Fig. 5)。一方、これらは C-P A 患者では有意な変化がみられなかった (Fig. 1-5)。C-P B 患者では BCAA 群の生存期間が有意に長かった (Fig. 7) が、C-P A 患者では有意差がなかった (Fig. 6)。多変量解析から、BCAA 補給が HAIC を受けている C-P A の aHCC 患者の生存期間には関連せず、腫瘍のステージと AFP が生存期間と関係していることが示された (Table 3-5)。逆に肝硬変の進行した C-P B 患者では、腫瘍のステージと AFP は生存期間と関連しなかったが、BCAA 補給によって、aHCC 患者の生存期間を改善した (Table 6-8)。BCAA 群の C-P B の患者において、血清アルブミンは HAIC の後に有意に増加しており (Fig. 2)、栄養状態の改善によって、HCC の治療が十分に実施できることが、予後を改善しているものと考えられた。審査では BCAA 投与期間、多変量解析の解釈、母集団の性格の違い、HAIC 施行の基準など、多岐にわたって質問されたが、申請者は的確に丁寧に答えて、審査員の理解がさらに深まっていた。HCC 治療は徐々に発展しているが、背景の肝硬変のため十分な治療を行うことができず、結果的に予後不良となってしまうことが多い。本論文では軽症肝硬変では HCC のコントロール、中等度の肝硬変では肝不全の予防が重要であることが示された。さらに肝癌合併肝硬変の予後を改善する可能性がある総合的治療の一つを示した貴重な論文である。消化器内科が長年取り組んでいるびまん性肝疾患の診断と治療において、最終イベントである肝不全と肝癌の取り扱いに方向性を示した力作であり、学位授与に値するものであると決定し終了した。