

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

松井太吾より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2739 号

学位申請者 : まつ い だい ご
松 井 太 吾

学位審査論文 : VEGF in patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving intra-arterial chemotherapy

(肝動注化学療法を施行した進行肝細胞癌患者における VEGF)

著 者 : Daigo Matsui, Hidenari Nagai, Takanori Mukozu, Yu Ogino, Yasukiyo Sumino

公 表 誌 : Anticancer Research 35 (4) : 2205-2210, 2015

論文内容の要旨 :

背景 血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) は、非癌部よりも癌部により高く発現し、血管分布と相関するといわれている。しかし、肝動注化学療法 (HAIC) を施行した進行肝細胞癌 (aHCC) 患者における VEGF 値の治療効果マーカーとしての有用性に関しては、検討の余地が残されている。

目的 HAIC を施行した aHCC 合併肝硬変 (LC) 症例における血清 VEGF の治療効果マーカーとしての有用性を明らかにする。

対象と方法 2004 年から 2011 年に、当院で HAIC を施行した 73 人の aHCC 合併 LC 患者を対象とした。HAIC は、ロイコボリン 12mg/hr+シスプラチン 10mg/hr+5-フルオロウラシル 250mg/22hr を 5 日間投与したのちに 2 日間休薬し、これを 4 週間施行した。なお、HCC を合併していない C 型 LC 患者 28 例を対照とした。採血は、HAIC 4 週間後で、早朝空腹時に行った。

結果 aHCC 合併 LC 患者 73 症例における治療効果の内訳は、CR または PR (PR 群) 21 例、SD 群 32 例、PD 群 20 例であった。治療効果判定別における VEGF 値の検討では、治療効果に関係なく治療前後で有意な減少を認めた。PR、SD 群は対照群に比し治療前に有意な高値を認めたが、治療後には有意差を認めなかった。PD 群は対照群に比し、治療後にも有意な高値が持続した。背景肝における VEGF 値の検討では、背景肝に関係なく治療前後で有意な減少を認めた。さらにすべての背景肝は対照群に比し治療前に有意な高値を認めたが、治療後には有意差を認めなかった。腫瘍発育型別に VEGF 値の検討では、腫瘍発育型に関わらず治療前後で有意な減少を認めた。さらに multiple および giant 群は、対照群に比し治療に関係なく有意な高値を認めた。しかし、diffuse 群は対照群と比し、治療後の有意な高値は認められなかった。病期別における VEGF 値の検討では、病期に関係

なく治療後に有意な減少を認めた。しかし、stage IVB 群は対照群と比し、治療後にも有意な高値が持続した。脈管浸潤の有無での検討では脈管浸潤の有無には関係なく治療後は減少した。しかし、Vp3 以上の脈管浸潤群は対照群と比し、治療後にも有意な高値が持続した。

考察 分子標的薬の出現は、肝臓移植を必要とするような aHCC 合併 LC 患者に対する治療戦略に革命をもたらした。しかしながらソラフェニブ無効例に対する HAIC の有用性が報告されており、HAIC は aHCC 合併 LC 患者における治療法の 1 つとして、いまだ重要な位置を占めている。我々は、VEGF 値が C 型 LC 患者における発癌因子として有用であることを報告している。今回、我々は HAIC を施行した aHCC 合併 LC 患者における VEGF 値の有用性を検討した。治療効果判定別における VEGF 値の検討では、効果判定に関係なく治療前後で有意な減少を認めた。さらに PR、SD 群は対照群に比し治療前に有意な高値を認めたが、治療後には有意差を認めなかった。しかし、PD 群は対照群に比し治療後にも有意な高値が持続した。VEGF タンパク発現は、非癌部よりも HCC のほうが低いと言われているが、腫瘍組織の血管内皮細胞における VEGF は高発現しており、VEGF が HCC の血管新生および癌浸潤に関与していることも報告されている。よって VEGF 値は治療効果判定に有用であると考えられた。なお、PD 群において HAIC 後の VEGF 値は治療前後で有意な減少を認めたが正常値への回復は得られなかった。HAIC がアミノトランスフェラーゼを放出することなく線維化を誘導し、HAIC が内皮細胞を損傷する可能性があることすでに報告していることから、この VEGF 値の低下は、内皮細胞に対する HAIC の毒性によると考えられた。HAIC 治療における VEGF 値の正常化に関連する因子の検討では、stage IVB、multiple および giant、または Vp3 以上の脈管浸潤を有する群は、対照群に比し治療後に VEGF 値が正常化しなかった。早期肝細胞癌は血管造影または CT の動脈相において乏血性であり、腺腫性過形成から異形成へ進行する間に肝内結節の血管数が増加するといわれている。VEGF の発現は小さい HCC よりも大きい HCC に強く認められ、そして低分化型 HCC に強く発現するといわれている。さらに、肝動脈化学塞栓術後の VEGF 値の増加は、肝外転移または脈管浸潤に相関すること、そして低分化型 HCC における VEGF の過剰発現は再発と予後の悪化にも関与すると報告されている。このことから VEGF 値が正常化しなかった原因として、肝外腫瘍における血管新生の影響が考えられた。

結語 HAIC を施行した aHCC 合併 LC 患者における VEGF 値の検討は、治療効果、肝外転移、発育型および脈管浸潤の予測に有用であると思われた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2739 号	氏 名	松 井 太 吾
学位審査担当者	主 査	島 田 英 昭
	副 査	前 谷 容
	副 査	瓜 田 純 久
	副 査	岡 住 慎 一
	副 査	三 上 哲 夫

学位審査論文の審査結果の要旨 :

進行肝細胞癌における血清血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 値を解析して、その臨床病理学的意義を検討した論文である。対象症例は、ロイコボリン+シスプラチン+5-フルオロウラシルを併用する肝動注化学療法を施行した肝硬変合併進行肝細胞癌患者 73 例である。肝細胞癌を合併していない肝硬変患者 28 例を対照とした。血清 VEGF 値は、治療効果に関係なく治療後で有意に減少し、PR、SD 群の治療後値は対照群と有意差を認めなかったが、PD 群は治療後も有意に高値であった。背景肝別、腫瘍発育型別、腫瘍個数別でも有意差はなかった。stage IVB 群や Vp3 以上の脈管浸潤群は、治療後も有意に高値であった。以上より、血清 VEGF 値は治療効果判定あるいは進行度の評価にある程度有用であることが明らかとなった。

平成 30 年 4 月 23 日の学位審査会では、VEGF 産生細胞の起源、血小板との関連性、予後との関連性、免疫染色との相関、主要血管分布との相関、など様々な質問が出された。松井太吾氏は、これら全ての質問に対して、実臨床の経験や既存の論文発表データに基づいて適切に回答した。

松井太吾氏の考察によれば、治療後の血清 VEGF 値の低下は、主として腫瘍血管内皮細胞に対する肝動注化学療法の毒性によると考えられた。肝動注化学療法により血清 VEGF 値は対照群と同等レベルまで低下することが明らかとなった。一方、stage IVB、multiple および giant、または Vp3 以上の脈管浸潤を有する群では、治療後も血清 VEGF 値が有意に高値を維持することから、治療前後の血清値のモニタリングによって、治療効果や進行度を評価できる可能性を示唆する論文であり、特に肝動注化学療法を施行した進行肝細胞癌患者における血清 VEGF 値を解析した報告はほとんどないことから独創性の観点でも学位論文として意義ある内容であると評価される。簡便な血液検査で実臨床に有用な指標を見出したことにおいて学位論文として適当であると判断される。

以上より、本研究は臨床的意義ある内容であり、十分に学位論文に値する質があるものと判断された。