

# 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

向津隆規より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 512 号

学位申請者 : 向 津 隆 規

学位審査論文 : Serum VEGF as a tumor marker in patients with HCV-related liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma

(肝細胞癌合併 C 型肝硬変患者の診療における診断および腫瘍マーカーとしての血清 VEGF 測定の意義)

著 者 : Takanori Mukozu, Hidenari Nagai, Daigo Matsui, Takenori Kanekawa, Yasukiyo Sumino

公 表 誌 : Anticancer research 33 (3) : 1013-1022, 2013

論文内容の要旨 :

VEGF(vascular endothelial growth factor)は、血管内皮細胞に作用し、血管内皮増殖・血管透過性亢進を介して血管新生を促すサイトカインである。正常な組織でも発現しているが、癌において高い発現が認められ、vascularity と相関すると言われている。肝細胞癌は、血管新生の豊富な腫瘍であり、VEGF との関連が強いものと考えられている。本研究では、血清 VEGF が発癌・腫瘍進展度のマーカーとしての有用性を明らかにすることを目的とした。

当院へ通院または入院した HCV(hepatitis C virus)感染患者 87 人を対象とし、対象を 3 群に分けて解析を行った。①C-LC(hepatitis C virus-related liver cirrhosis)で HCC(hepatocellular carcinoma)なしの 28 人(LC 群)、②C-LC で HCC ありの 11 人(HCC 群)、③C-LC で進行 HCC(advanced HCC)ありの 48 人(aHCC 群)である。比較対照群として肝生検に線維化が stage 1 もしくは 2 の C-CH(chronic hepatitis C)36 人(C-CH 群)を用いた。血清 VEGF は、ELISA 法を用いて測定し、肝細胞癌の腫瘍マーカーとして日常診療でも用いられている AFP・AFP-L3・PIVKA-II も同時採血で測定を行い、VEGF との比較検討を行った。

肝障害と血清 VEGF の関係については、C-CH 群と C-LC 群との比較では、有意な差は認められず。さら

に、C-LC 群の中で Child 分類別の検討を行ったが、有意な差は認められなかった。しかし、HCC の有無、すなわち発癌と VEGF の関係については、HCC 群と aHCC 群は C-CH 群と比していずれも有意な差が認められた。発癌の診断における各種腫瘍マーカーの感度・特異度・accuracy を検討した。各腫瘍マーカーの cut off 値は AFP・AFP-L3・PIVKA-II は日本肝臓学会での基準値を用いた。VEGF の cutt off 値は、ROC 曲線における AUC(area under curve)が最大となる値を、Youden index を用いて算出し 108pg/ml とした。それぞれの腫瘍マーカーについて、感度・特異度・accuracy・ROC 曲線における AUC について比較すると、VEGF が最も優れていた。VEGF が他の腫瘍マーカーよりも HCC の検出に優れている理由は、他の腫瘍マーカーは間接的に発癌を検出しているが、VEGF が腫瘍増殖に必要な血管新生促進因子を直接見ているためと考えている。

進行肝細胞癌 (aHCC 群) の腫瘍進展様式による腫瘍マーカーの評価は、VEGF・AFP-L3・PIVKA-2 では有意差は認められなかったが、AFP は multiple type よりも diffuse type の癌の患者で高値であった。これは、diffuse type の腫瘍は高分化の腫瘍を多く含んでいるために、これから脱分化が生じる状態であるために上昇したものと考えられる。

進行肝細胞 (aHCC 群) の病期別の腫瘍マーカーの値は、VEGF・AFP・AFP-L3・PIVKA-2 はいずれも有意な差は認められなかったが、VEGF に関しては giant>diffuse>multiple との傾向が認められた。肝細胞癌は、初期には高分化の HCC が多く、成長するにつれ脱分化を来し、中分化・未分化となることが知られている。また、VEGF 発現は、①単一の分化度から成る HCC においては高分化のものが最も高く、脱分化するにつれ低下、②3cm を超える大きな HCC では増大とともに内部に低酸素状態・壊死が生じやすく VEGF が再活性化される、などの報告がある。これらのことから、血清 VEGF は、初期の小さな高分化のものでは高値、進行して大きくなり脱分化したものでは低値となるが、さらに進行して巨大 HCC となり内部に壊死・低酸素を生じると再び高値になるものと考えられる。進行肝細胞 (aHCC 群) で特に、VP3 以上の脈管浸潤の有無による検討を行うと、VEGF のみで有意な差が認められたこれは、門脈浸潤がある症例では、肝内に画像検査では同定されない微小な転移が多発しているとされており、その微小な HCC による血管新生を反映して VEGF が高値となったものと考えられる。

以上より、HCV 感染による肝細胞癌においては、血清 VEGF 測定は HCC の発癌マーカーに成り得る可能性が示唆された。また、発癌症例においては、AFP と VEGF は腫瘍の進行タイプと脈管浸潤において重要である可能性が示唆された。

## 1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 512 号	氏 名	向 津 隆 規
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	澁 谷 和 俊
<p>学位審査論文の審査結果の要旨：</p> <p>血管内皮増殖因子（VEGF）は血管内皮細胞の増殖・遊走の促進、血管透過性の亢進、単球・マクロファージの活性化などを引き起こすサイトカインであり、正常な組織の血管新生に関わる他、腫瘍の血管形成や転移など、悪性化の過程にも関与している。本研究では、血清 VEGF が肝細胞癌（HCC）の存在診断および進展度のマーカーとしての有用性について検討した。HCV 感染 87 例を対象に、肝硬変のみ（LC 群）28 例、LC+HCC（HCC 群 11 例）、LC+進行 HCC（aHCC 群）48 例の 3 群に分け、さらに肝硬変に至らない肝炎（CH 群）36 例を対照とした。これまで使用されている HCC の腫瘍マーカーである AFP・AFP-L3・PIVKA-II と、VEGF の臨床的有用性を比較検討した。血清 VEGF 値は肝炎群と肝硬変群で差はなく、肝硬変の伸展度によっても差はなかった（Fig1）が、HCC が出現すると有意に高値となった（Fig2）。HCC の存在診断について、血清 VEGF 値を独立変数、二分変数である HCC の有無との関係について、ROC 曲線で評価した。（感度+特異度-1）が最大値となるポイント（Youden Index）をカットオフ値とすると、HCC 存在診断のカットオフ値は 108pg/ml であった（Fig3）。日本肝臓学会での基準値で他の腫瘍マーカーのカットオフ値を設定すると、VEGF が最も優れていた（Fig4、Table II、III）。肝癌の進展様式では、多発、びまん性、巨大 HCC で VEGF に有意差はなく、stage III と IV でも差はなかった（Fig6）。逆に AFP がびまん性 HCC で有意に高値であった（Fig5）。唯一、門脈浸潤がある群で有意に高値であった（Fig7）。血清 VEGF は、初期の小さな高分化のものでは高値、進行して大きくなり脱分化したものでは低値となるが、さらに進行して巨大 HCC となり内部に壊死・低酸素を生じると再び高値になるものと考えられた。HCV 感染による肝細胞癌においては、血清 VEGF 測定は HCC の発癌マーカー、AFP と VEGF は腫瘍の進行タイプと脈管浸潤の指標となる可能性が示唆され、今後の臨床応用が期待される。</p> <p>上記の内容を向津氏は丁寧にプレゼンテーションし、終了後に多くの質問が出された。VEGF 産生が多い他の癌、腫瘍体積と壊死範囲との関連、画像で得られる vascularity や再生結節との関連、治療後の変化など、向津氏は的確に回答していた。本研究は、発がん、および進展度の評価指標として、血清 VEGF の可能性を示した初めての論文であり、消化器内科が長年にわたり集学的に行っている肝癌治療の成果のひとつでもあり、学位に値する論文と結論し、審査は終了した。なお倫理委員会の審査番号は 23-98 と確認している。</p>		