

学位論文(課程博士)

内 容 要 旨

(付)

履歴書

消化器肝臓内科学

足立卓哉

平成 30 年 12 月申請

内容要旨目次

主 論 文

Monitoring serum proangiogenic cytokines from hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib

(進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療患者の血管新生サイトカインの測定)

足立卓哉、能祖一裕、宮原孝治、大山淳史、和田 望、土肥千紘、竹内康人、安中哲也、大西秀樹、池田房雄、中村進一郎、白羽英則、高木章乃夫、高畠弘行、藤岡真一、小橋春彦、詫間義隆、岩堂昭太、植松周二、高口浩一、萩原宏明、岡田裕之

Journal of Gastroenterology & Hepatology(掲載予定)

平成 29 年 7 月 第 53 回日本肝臓学会にて発表

主論文

Monitoring serum proangiogenic cytokines from hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib

(進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療患者の血管新生サイトカインの測定)

【緒言】

進行肝細胞癌(HCC)患者の予後は不良であることが知られている。進行 HCC 患者に対する全身化学療法的第一選択薬の一つとしてソラフェニブがある。ソラフェニブの治療効果予測の報告は散見されるものの、確立された予測因子は未だない。我々はソラフェニブ治療を行う進行 HCC 患者では、治療前血清血管新生サイトカインが高値である場合、予後が不良であることを以前報告した (*British Journal of Cancer* 109:2072-2078, 2013)。本研究の目的は、ソラフェニブ治療症例における血管新生サイトカインの有用性を、前向きに検討し、明らかにすることである。

【対象と方法】

対象症例は 2013 年 1 月から 2016 年 1 月までに、進行 HCC 患者にソラフェニブ治療が開始された 80 症例。症例登録は、岡山大学病院と岡山大学関連病院で形成された Okayama Liver Cancer Group の施設(岡山済生会総合病院、岡山赤十字病院、倉敷中央病院、香川県立中央病院、住友別子病院、広島市立広島市民病院)で行われた。観察期間は 2017 年 1 月までとした。

血管新生サイトカインとして、follistatin(FST), granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF), hepatocyte growth factor(HGF), leptin, platelet-derived growth factor BB(PDGF-BB), platelet endothelial cell adhesion molecule-1(PECAM-1), angiopoietin-2(Ang-2), and vascular endothelial growth factor(VEGF) の 8 種類を計測した。サイトカイン値は、投与前、投与後各ポイントの血清を用いて BioPlex 200 System (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA)で測定した。

これらのサイトカインと臨床マーカー、治療開始後発生した有害事象を説明変数として、無増悪生存期間(PFS)や生存期間(OS)、増悪後生存期間(PPS)との関連を検討した。治療効果判定は Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) ガイドラインを用いた。この研究は UMIN000009771 として登録している。

【結果】

患者背景

症例の年齢中央値は 72 歳で、80%が男性であった。Child-Pugh grade A は 86.3%、

ECOG PS 0 は 81.3%であった。腫瘍因子は、肝内に 5 個以上の腫瘍を持つ症例が 63.8%、肝内の腫瘍最大径が 30mm 以上の症例が 51.3%、脈管侵襲を認める症例が 40%であった。遠隔転移症例は 62.5%であった。以前報告した後ろ向きでの解析対象集団と比較して、本研究の方が進行した HCC 症例が多かった。PFS の中央値は 93 日、OS の中央値は 318 日であった。最初の効果判定は、Partial Response(PR)が 6.3%、Stable Disease(SD)が 32.5%、Progress Disease(PD)が 45%であった。

治療効果と血管新生サイトカイン

投与開始前のサイトカインの中央値はそれぞれ、FST が 530.0 pg/mL、G-CSF が 16.3 pg/mL、HGF が 1,449.3 pg/mL、leptin が 3,661.3 pg/mL、PDGF-BB が 2,569.2 pg/mL、PECAM-1 が 6054.9 pg/mL、Ang-2 が 376.2 pg/mL、VEGF が 156.7 pg/mL であった。以前報告した後ろ向き研究では、PD 症例群は有意にすべての血管新生サイトカインが高い結果であったが、本研究では PD 症例で有意な差を持つサイトカインは認めなかった。

PFS に対するリスク因子

PFS に対する有意なリスク因子となるサイトカインは認めなかった。臨床マーカーを含めた検討では、単変量解析で唯一 HBs 抗原陽性がリスク因子として挙げられた (HR, 3.23; 95%CI, 1.63–6.13; P=0.001)。

OS に対するリスク因子

OS に対する有意なリスク因子となるサイトカインとして、投与開始前の HGF 高値 (HR, 2.08; 95%CI, 1.23–3.59; P=0.006)、Ang-2 高値 (HR, 1.90; 95%CI, 1.12–3.25; P=0.017)が挙げられた。臨床マーカーや投与後の有害事象では、PS 不良(PS1 以上) (HR, 2.23; 95%CI, 1.14–4.07; P=0.020)、肝内に 5 個以上の腫瘍を持つ症例 (HR, 1.79; 95%CI, 1.04–3.23; P=0.035)、des- γ -carboxy prothrombin(DCP)高値 (>100 mAU/mL) (HR, 2.46; 95%CI 1.31–5.04; P=0.004)、手足症候群がない症例 (HR, 1.85; 95%CI, 1.08–3.18; P=0.024)がリスク因子として挙げられた。これらを用いて多変量解析を行うと、OS に対する独立したリスク因子は PS 不良 (HR, 2.48; 95%CI, 1.14–5.22; P=0.022)、HGF 高値 (HR, 2.08; 95%CI, 1.11–3.97; P=0.021)、Ang-2 高値 (HR, 2.06; 95%CI, 1.12–3.84; P=0.018)であった。

PPS と血管新生サイトカイン

OS と関連が見られた HGF と Ang-2 について PD 時の血清を用いて測定したところ、HGF と PPS には関連を認めなかった。しかし、PD 時に Ang-2 高値の患者は Ang-2 低値の患者に比べて有意に PPS が短かった (P < 0.001)。

治療中の Ang-2 の変化

PD 症例において、投与開始前と効果判定時の Ang-2 を比較したところ、投与前の中央値は 372.7pg/mL であるのに対し、効果判定時の中央値は 777.6pg/mL と有意に上昇していた (P=0.013)。しかし non-PD 症例では、投与前及び効果判定時の中央値はそれぞれ 390.2pg/mL と 474.8pg/mL であり、有意な変化は認めなかった (P=0.71)。

【考察】

本研究では、ソラフェニブ治療を行った進行 HCC 患者の血清中血管新生サイトカイン発現を、継時的に測定し検討した。PFS を予測可能なサイトカインは認めなかったが、ソラフェニブ投与前の HGF や Ang-2 が高値であること、PS が不良であることは OS 不良の独立した予測因子として認めた。また、PD 時点の Ang-2 が高値であることは、PPS 不良であることも示された。これらの結果から、血清中の血管新生サイトカイン、特に Ang-2 を計測することにより、患者の予後予測が可能であることが示唆された。

VEGF と Ang-2 は癌細胞により生成され、腫瘍の血管新生に関わりがあることは以前から知られていた。Ang-2 は脈管のネットワークを安定させる Angiopoietin-1 のアゴニストおよびアンタゴニストでもあり、脈管安定性を障害する機能がある。Ang-2 は VEGF が内皮細胞を刺激する際に補助的に働き、腫瘍の血管新生に関わっていると考えられている。また、HCC の Ang-2 発現が腫瘍の分化度と相関しており、低分化な HCC ほど Ang-2 が高発現していたとする報告もある。ソラフェニブ投与症例での本研究の結果も、治療前のサイトカインの値と予後と関連を示唆するものであった。この結果は Llovet らの報告した SHARP trial の結果と一致するものである。これに加え本研究では、新たに PD 時の Ang-2 値が高値である際に、PPS が不良であることも明らかとすることができた。

HGF と cMET の活性化は、増殖、血管新生の誘導を通じて、細胞浸潤と転移に関係していることが知られている。Vejchapipat らは HCC 症例を解析し、HGF 高値と OS 不良には正の相関があることを報告している。本研究でも、ソラフェニブ投与前の血清 HGF 値と OS に関連があることを示した。しかし Ang-2 とは異なり、PD 時の HGF 発現は PPS と相関していなかった。この理由として、第一に HGF のレセプターである cMET が、HCC 組織ではしばしば発現低下しているため、HGF がすべての患者で HCC 増大に寄与するわけではないと考えられることが挙げられる。第二に、HGF は癌細胞に加えて星細胞などの間質細胞によっても産生されることが挙げられる。肝炎患者でも HGF が時に上昇することが報告されており、HGF が腫瘍の進行を必ずしも反映していないと考えられるからである。

我々は、以前後ろ向き研究で、PD 群は non-PD 群に比較してソラフェニブ投与前の血清血管新生サイトカインが有意に高値であったことを報告した。しかし本研究では、PD 群と non-PD 群で差のあったサイトカインは一つも認めなかった。考えられる理由として

は、本研究の方が対象患者が少なく、脈管侵襲を伴う症例や進行した肝内病変の患者が多く含まれていたことが挙げられる。そのため以前の研究よりも多くの患者で血管新生サイトカイン値が高値であった。これらの違いが、サイトカインと効果の相関関係を減少させた可能性があると考えられた。

本研究は前向きに登録を行い検討した研究であるが、いくつか問題点がある。まず本研究は多施設共同研究であり、ソラフェニブの投与量が各主治医によって決定されていることである。また、ソラフェニブの前治療やPD後の後治療を規定していないこと、そしてランダム化比較試験ではないので、偽薬例との直接比較をしていないことである。

しかしながら、経時的に血管新生サイトカインを測定することにより、ソラフェニブ治療におけるHCC患者のOS、PPS予測が可能であることを明らかにすることが出来た。血管新生サイトカインのうち、特にAng-2が最も予測に適しているサイトカインであった。今後さらに進行HCC患者治療に適切な薬を効率的に選択するためには、他の新しい分子標的治療薬使用症例での血管新生サイトカインを測定し、分析する研究を継続することが必要と考えられた。

【結論】

経時的に血管新生サイトカイン、特にAng-2を測定することで、ソラフェニブ治療における肝細胞癌患者のOS、PPS予測ができる可能性が示唆された。