

論文内容要旨

Serum HMGB1 concentrations at 4 weeks is a useful predictor of extreme poor prognosis for advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy

(HAIC とソラフェニブで治療した進行肝細胞癌の予後不良症例の予測に治療 4 週後の血清 HMGB1 濃度が有用である)

Journal of Gastroenterology, 53(1): 107-118, 2018.

主指導教員：茶山 一彰 教授

(医歯薬保健学研究科 消化器・代謝内科学)

副指導教員：田中 信治 教授

(広島大学病院 内視鏡医学)

副指導教員：伊藤 公訓 准教授

(医歯薬保健学研究科 消化器・代謝内科学)

益田 和彦

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】

肝癌は世界中の癌関連死のうち 2 番目に多いことが知られており、肝癌の 70-90%は肝細胞癌であると知られている。現在切除不能な進行肝細胞癌の治療においておいて、本邦ではソラフェニブおよび肝動注化学療法 (HAIC : hepatic arterial infusion chemotherapy) が最も推奨される治療法である。2つの治療法の優位性は明らかではなく、進行肝細胞癌患者の抗癌剤治療に対する奏効率および予後を予測するバイオマーカーが必要である。HMGB1 (high mobility group box-1)は細胞核内に局在するクロマチン結合性の非ヒストン蛋白質であり、発癌および癌の治療において重要な役割を果たすことが知られている。そして以前より肝細胞癌においても血清 HMGB1 濃度は癌の進行および予後と関連していることが知られているが、ソラフェニブまた HAIC によって血清 HMGB1 がどのように変化するかは知られていない。

【方法】

広島大学病院において 2009 年から 2014 年の間にソラフェニブを用いて治療を行った 71 症例および 2007 年から 2016 年の間に hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) を行った 72 症例の進行肝細胞癌患者を対象として検討を行った。肝予備能低下や全身状態不良などソラフェニブの治療対象とならないような症例、治療中止や別な治療法が加わった症例については本研究の対象から除外した。HAIC では 5FU+シスプラチン (46 例)、もしくは 5FU+インターフェロン (26 例) のうちどちらかのレジメンを用いた。治療前と治療 4 週間後の血清 HMGB1 濃度を ELISA (enzyme-linked immune sorbent assay) によって測定し比較することで m (modified response evaluation criteria in solid tumors) 治療奏効率および予後予測に有用であるかを評価した。治療 8 週間後には画像評価による治療効果判定を行った。

【結果】

ソラフェニブまた HAIC で治療を行った全症例のうち約 67%で治療 4 週間後の血清 HMGB1 濃度が低下した。また全症例の HMGB1 濃度の中央値と比較して、濃度が高い症例を HMGB1 濃度高値とした。治療前の血清 HMGB1 濃度ではなく、治療 4 週間後の血清 HMGB1 濃度の高い症例は予後不良であった。治療前後の血清 HMGB1 濃度と従来の肝細胞癌の腫瘍マーカーである AFP もしくは DCP とは相関がなかった。また治療 8 週間後の画像 m による治療効果判定と治療 4 週間後の血清 HMGB1 濃度に相関はなかった。多変量解析においてソラフェニブおよび HAIC で治療した両方の症例で治療 4 週間後の高い血清 HMGB1 濃度、肝内腫瘍占拠率 (>50%)、肝静脈浸潤の有無、m 治療 8 週間後における腫瘍増大が独立した生命予後予測因子として同定された。治療 4 週間後の血清 HMGB1 濃度が高い群と低い群で全生存率を比較したところ、HMGB1 濃度が高い群で有意に全生存率が低かった。さらに AFP もしくは DCP の治療 4 週間後の値と、治療 4 週間後の高い血清 HMGB1 濃度を組み合わせることでより全生存率の低い群を検出することができた。

【考察】

これまで血清 HMGB1 濃度は肝細胞癌の大きさ、TNM ステージ、病理学的な悪性度と相関することが報告されている。しかし治療による効果判定に用いられた報告はなく、今回の検討により治療 4 週間後における治療への反応性が乏しい症例に対しての治療法変更の基準になれる可能性

がある。ソラフェニブおよび HAIC によって血清 HMGB1 濃度が低下する機序に関して、PI3K pathway が阻害され細胞からの HMGB1 分泌が抑制されることが報告されている。HAIC で用いる (5-fluorouracil)

【結語】

治療開始 4 週後の血清 HMGB1 濃度は、ソラフェニブもしくは HAIC で治療した進行肝細胞癌において全生存率不良を予測する有用なバイオマーカーである。AFP および DCP のような従来 of 腫瘍マーカーと治療 4 週後の血清 HMGB1 濃度を組み合わせることで、特に予後が悪いものを予測することができる。